

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局



(43) 国際公開日
2002 年 6 月 6 日 (06.06.2002)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 02/43736 A1

- (51) 国際特許分類⁷: A61K 31/56, 35/78, 9/20, 9/14, A61P 17/00, 17/16, C07J 63/00, A23D 7/005, A23L 1/30, 1/24, 2/52
- (21) 国際出願番号: PCT/JP01/10514
- (22) 国際出願日: 2001 年 11 月 30 日 (30.11.2001)
- (25) 国際出願の言語: 日本語
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- (30) 優先権データ:
特願 2000-366139
2000 年 11 月 30 日 (30.11.2000) JP
- (71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 日清製油株式会社 (THE NISSHIN OIL MILLS, LTD.) [JP/JP]; 〒104-0033 東京都中央区新川1丁目23番1号 Tokyo (JP).
- (72) 発明者; および
- (75) 発明者/出願人 (米国についてののみ): 篠原 剛 (SHI-NOHARA, Gou) [JP/JP]. 久野憲康 (KUNO, Noriyasu) [JP/JP]; 〒239-0832 神奈川県横須賀市神明町1番地 日清製油株式会社 研究所内 Kanagawa (JP).
- (74) 代理人: 中村 稔, 外 (NAKAMURA, Minoru et al.); 〒100-8355 東京都千代田区丸の内3丁目3番1号 新東京ビル Tokyo (JP).
- (81) 指定国 (国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.
- (84) 指定国 (広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ユーロッパ特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- 添付公開書類:
— 国際調査報告書
- 2 文字コード及び他の略語については、定期発行される各 PCT ガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

(54) Title: BEAUTIFYING FOODS AND DRINKS AND PERORAL BEAUTIFYING PREPARATIONS

(54) 発明の名称: 美白用飲食物および経口美白剤

(57) Abstract: Foods and drinks, each containing one or more members selected from among pentacyclic triterpenes, physiologically acceptable salts thereof, and derivatives of both; and peroral beautifying preparations each containing as the active ingredient one or more members selected from among pentacyclic triterpenes, physiologically acceptable salts thereof, and derivatives of both.

(57) 要約:

本発明は、五環性トリテルペン類およびそれらの生理的に許容される塩、またはそれらの誘導体から選ばれる 1 種または 2 種以上を含有する飲食物に関する。本発明はまた、五環性トリテルペン類およびそれらの生理的に許容される塩、またはそれらの誘導体から選ばれる 1 種または 2 種以上を有効成分とする経口美白剤に関する。

WO 02/43736 A1

明細書

美白用飲食物および経口美白剤

発明の背景

本発明は、経口摂取により皮膚への美白効果を発現する、皮膚の美白効果を有する飲食物及び経口美白剤に関する。

美容上、特に女性にとって大きな問題の一つに、皮膚の色黒やシミ、ソバカス、クマが挙げられ、以前にもまして肌の美白が重要視されている。一般に、皮膚の色黒やシミ、ソバカス、クマは、紫外線による刺激やホルモンバランス異常、遺伝的要素等によってメラノサイトが刺激され、そこで生合成されたメラニン色素が皮膚に沈着して発生するものと考えられている。従来このような皮膚の色黒やシミ、ソバカス、クマに対しては、L-アスコルビン酸もしくはその誘導体、ハイドロキノン誘導体、胎盤抽出物等のメラニン生成抑制剤を化粧品に配合し、これを皮膚に塗布することによって治療・改善する方法が主に用いられてきた。しかしながら、このような化粧品等の場合、発汗等により有効成分が経時的に落ちてしまい効果を持続できずに美白効果が不十分であったり、塗布した部分のみにしか効果が発揮されないなどの問題がある。すなわち化粧品としての使用では、一日に何度も塗り直したり、全身の色黒やシミ、ソバカス、クマに対して化粧品を全身に塗布しなければならず、使用者の負担が大きい。また、有効成分の中には皮膚刺激性があり使用を制限されたり、異臭を有するもの、沈殿凝集を起こし安定性に欠けるものがあること、また光や熱、汗による皮膚表面のpH変動など外的な刺激により分解、変性されてしまい効果が低下すること等の問題点も指摘されている。このような化粧品の有する問題点を改善する理由から、経口摂取する美白食品や美白用医薬品も開発されている。例えば、この種の食品にはビタ

ミンCを配合したものがあるが、ビタミンCは安定性が悪く、美白効果について十分に満足しうるものとはいえないという問題があった。またその他にも、コウジ酸類を添加してなる美白食品（特公平6-16685）、着色米抽出物を含有する化粧品、食品および入浴剤（特開平10-287525）、イソフラボン類を有効成分とする経口美白剤及び美白用食品（特開平11-269066）、プロアントシアニジン及びグルタチオンを含有する美白食品（特開2000-60482）等が挙げられるが、これらはこれまでのところ、十分な美白効果が期待できるものではなく、また成分によっては、経口摂取による不測の副作用等が懸念されているものもあるという問題を有していた。この様な現状から、現在、十分な美白効果を有し、かつ、安全性の高い飲食物あるいは経口美白剤等が期待されている。

発明の開示

本発明は、皮膚の色黒やシミ、ソバカス、クマ等を予防または回復させることができる非常に優れた美白効果を、継続的、かつ、化粧品等のように労力を要することなく、享受することができる形態である、皮膚の美白用飲食物および経口美白剤を提供することを課題とする。

本発明者らは、前記課題を達成する為に鋭意検討した結果、五環性トリテルペン類およびそれらの生理的に許容される塩、またはそれらの誘導体が優れた美白効果を有することを見出し、さらに、これらを経口摂取することにより、その美白効果を簡易、かつ、十分に享受できることを見出し、本発明を完成するに至った。

即ち、本発明は、五環性トリテルペン類およびそれらの生理的に許容される塩、またはそれらの誘導体から選ばれる1種または2種以上を含有する美白用飲食物又は経口美白剤に関する。本発明の飲食物は様々な効果を有するが、特に皮膚

の美白効果を有する。飲食物であるため、容易に、かつ、継続的な摂取が可能であり、この結果、好適な効果が期待できる。また、本発明の経口美白剤は、そのまま経口摂取することもでき、原料として飲食物に配合することもできる。

本発明はまた、五環性トリテルペン類及びそれらの生理的に許容できる塩が、天然物から単離されたものである前記飲食物に関する。

本発明はまた、五環性トリテルペン類及びそれらの生理的に許容できる塩又はそれらの誘導体の含有量が、飲食物又は経口美白剤の全質量を基準として0.04質量%以上である前記飲食物又は経口美白剤に関する。

本発明はまた、五環性トリテルペン類が、オレアナン系トリテルペン類、ウルサン系トリテルペン類、ルバン系トリテルペン類からなる群から選ばれる化合物である前記飲食物又は経口美白剤に関する。

本発明はまた、五環性トリテルペン類が、マスリン酸、エリトロジオール、ウルソール酸、ウバオール、ベツリン酸及びベツリンからなる群から選ばれる前記飲食物又は経口美白剤に関する。

本発明はまた、五環性トリテルペン類の誘導体が、アルコールエステル基又は脂肪酸エステル基を有する誘導体である前記飲食物又は経口美白剤に関する。

本発明はまた、飲食物が加工食品である前記飲食物に関する。

本発明はまた、加工食品が調合油脂または油脂加工品である前記飲食物に関する。

本発明はまた、油脂加工品が、マーガリン、ショートニング、マヨネーズ又はドレッシングである前記飲食物に関する。

本発明はまた、飲食物が清涼飲料である前記飲食物に関する。

本発明はまた、五環性トリテルペン類の一部または全部がその生理的に許容される塩および／またはその誘導体の状態で存在する前記飲食物に関する。

本発明はまた、オリーブの脱脂物をエタノール溶液で抽出処理し、乾燥するこ

とにより濃縮し、次いでクロマトグラフィーにかけて精製したマスリン酸を1質量以上の量で含有する食用調合油脂に関する。

本発明はまた、オリーブを搾油し、得られた搾油残渣をエタノールで抽出処理し、乾燥することにより濃縮し、次いでクロマトグラフィーにかけて精製したマスリン酸を1質量%以上含有するドレッシングに関する。

本発明はまた、オリーブの脱脂物をエタノール溶液で抽出処理し、乾燥することにより濃縮し、次いでクロマトグラフィーにかけて精製したマスリン酸を2.5質量%以上含有する錠菓に関する。

本発明はまた、前記経口美白剤を配合してなる飲食物に関する。

本発明はまた、オリーブの脱脂物をエタノール溶液で抽出処理し、乾燥することにより濃縮し、次いでクロマトグラフィーにかけて精製したマスリン酸を含有する錠剤の形態である経口美白剤に関する。

本発明はまた、オリーブを搾油し、得られた搾油残渣をエタノール溶液で抽出処理し、乾燥することにより濃縮し、次いでクロマトグラフィーにかけて精製したマスリン酸を含有する粉状形態である経口美白剤に関する。

本発明はまた、マスリン酸、エリトロジオール、ウルソール酸、ウバオール、ベツリン酸、ベツリンおよびそれらの生理的に許容される塩、またはそれらの誘導体からなる群から選ばれる化合物を経口美白剤として使用する方法に関する。

本発明はまた、前記経口美白剤の、肌の色黒、シミ、ソバカス、クマ及びくすみに対する予防剤および／または治療剤としての使用に関する。

発明を実施するための最良の形態

本発明は、五環性トリテルペン類およびそれらの生理的に許容される塩、またはそれらの誘導体からなる群から選ばれる化合物を含有する皮膚の美白用飲食物又は経口美白剤に関する。

本発明の飲食物としては、菓子、加工食品、調合油脂類、乳製品、飲料等の各種飲食物があげられる。本発明の飲食物の形状・性状はまた特に制限されず、固体状、半固体状、ゲル状、液体状、粉末状等いずれでも良い。

本発明の経口美白剤は、通常、固形剤又は液剤の形態で提供される。具体的には、本発明の経口美白剤は、素錠、糖衣錠、コーティング錠、腸溶錠、チュアブル錠、バッカル錠、舌下錠、トローチ錠、付着錠などの錠剤；散剤；硬カプセル剤、軟カプセル剤などのカプセル剤；コーティングした物、丸剤、トローチ剤、液剤、またはこれらの製剤学的に許容され得る徐放化製剤などの顆粒剤、内用水剤、振とう合剤、懸濁剤、乳剤、シロップ剤、ドライシロップ剤、エリキシル剤、浸剤、煎剤、リモナーデ剤などの液剤などの形態で提供されるが、これらの形態に特に限定されない。

本発明の飲食物は、五環性トリテルペン類等を含有するため、これらの持つ様々な効果を有するが、特に皮膚の美白効果を有することを特徴とする。飲食物であるため、容易に、かつ、継続的な摂取が可能であり、好適な効果が期待できる。本発明で対象とする五環性トリテルペン類とは、イソブレン単位6個から成るトリテルペン類のうちの五環性の化合物であり、自然界においては様々な植物体に多く存在する物質群である。これらは、天然には植物体から抽出して得ることができ、また、その中のいくつかは人工的に合成され、既に試薬等として販売されているものもあり、いずれも好適に使用することができる。

また美白効果を有するものとしては、前記五環性トリテルペン類のうち、特にオレアナ系トリテルペン類、ウルサン系トリテルペン類、ルパン系トリテルペン類が好ましく、本発明はこれらから選ばれる1種または2種以上を含有する飲食物に関する。さらに、前記オレアナ系トリテルペン類についてはマスリン酸および／またはエリトロジオールが好ましく、特にマスリン酸である場合が好ましい。ウルサン系トリテルペン類については、ウルソール酸および／またはウバ

オールである場合が好ましい。ルパン系トリテルペン類については、ベツリン酸および／またはベツリンがである場合が好ましい。

これらは主として皮膚に対する美白効果を有し、この美白効果は継続的な摂取により、その効果を評価することができるが、培養色素細胞による試験法でもその効果を評価することができる。この評価方法によれば、従来の経口美白剤として知られているビタミンCおよびその誘導体と比較しても、数十倍～数百倍の美白効果を有し、非常に優れた美白効果を有する。

本発明の飲食物に関し、五環性トリテルペン類およびそれらの生理的に許容される塩、またはそれらの誘導体から選ばれる1種または2種以上の含量は、その飲食物の摂取の頻度や摂取量、その他の条件によって異なるため、適宜調整すれば良く、特に制限されないが、例えば、0.00001～50質量%の範囲に調整することができる。

ここで、飲食物としては、前述の通り、菓子、加工食品、調合油脂、乳製品、飲料等の各種飲食物があげられ、形状・性状も特に制限されず、固体状、半固体状、ゲル状、液体状、粉末状等いずれでも良い。前記五環性トリテルペン類および／またはそのある特定の誘導体は概して油溶性であることから、飲食物が調合油脂および／または油脂加工品である場合は、特に好ましい形態といえる。特に限定されないが、例えば、マスリン酸高含有調合油脂等が挙げられる。さらには、該調合油脂および／または油脂加工品を原料として使用、若しくは揚げ物や炒め物として使用することで得られる飲食物も好ましい。

更には、本発明の飲食物として、飲料等の水系飲食物、例えば清涼飲料も得ることができる。特に、五環性トリテルペン類の一部または全部をその生理的に許容される塩および／またはそのある特定の誘導体の状態とすることで、本来、概して油溶性を示す五環性トリテルペン類の水溶性を向上させることができるため好適である。特に限定されないが、例えば、本来油溶性であるマスリン酸の生理

的に許容される塩や誘導体を配合した清涼飲料等の水系飲料等が挙げられる。

また、本発明は、上述の通り五環性トリテルペン類およびそれらの生理的に許容される塩、またはそれらの誘導体から選ばれる 1 種または 2 種以上を有効成分とする経口美白剤に関する。本発明の経口美白剤は、そのまま経口摂取することもでき、原料として飲食物に配合することもできる。

前記五環性トリテルペン類がオレアナン系トリテルペン類、ウルサン系トリテルペン類、ルバン系トリテルペン類から選ばれる 1 種または 2 種以上である経口美白剤に関する。前記オレアナン系トリテルペン類についてはマスリン酸および／またはエリトロジオールが好ましく、特にマスリン酸である場合が好ましい。ウルサン系トリテルペン類については、ウルソール酸および／またはウバオールである場合が好ましい。ルバン系トリテルペン類については、ベツリン酸および／またはベツリンである場合が好ましい。

ここで、有効成分として含有するとは、その美白効果等を発揮する程度に含有するということであるが、その含量は特に制限されず、摂取の頻度、摂取量、使用の目的によって適宜調整すれば良い。例えば、直接経口摂取する場合には、比較的 low 濃度で良く、飲食物の原料等に使用する場合は、高濃度であることが好ましい。

上述の通り、本発明の経口美白剤を原料として飲食物に配合することで、皮膚の美白効果を有する飲食物を得ることができる。

また、本発明は、オレアナン系トリテルペン類のマスリン酸、エリトロジオール、ウルサン系トリテルペン類のウルソール酸、ウバオール、ルバン系トリテルペン類のベツリン酸、ベツリンおよびそれらの生理的に許容される塩、またはそれらの誘導体の 1 種または 2 種以上を経口美白剤として使用する方法に関する。

本発明は、五環性トリテルペン類およびそれらの生理的に許容される塩、またはそれらの誘導体からなる群から選ばれる化合物を含有する皮膚の美白用飲食物

又は経口美白剤に関する。ここで五環性トリテルペンとは、トリテルペン類の1種であり、イソブレン単位6個から成る五環性の化合物で、炭素数は30個を基本とするが、生合成過程で転移、酸化、脱離あるいはアルキル化され炭素数が前後するものも含まれる。本発明における五環性トリテルペン類とは、上記五環性トリテルペン類、それらの生理的に許容される塩および／またはそれらの水酸基やカルボキシル基が置換された誘導体を含む。

これらは、天然の植物から得ることも、人工的に得ることもできる。また、市販品も好適に利用することができる。

五環性トリテルペン類は、一般に、その骨格により分類されている。本発明において特に制限は無いが、例えば、オレアナン系トリテルペン類、ウルサン系トリテルペン類、ルバン系トリテルペン類、ホパン系トリテルペン類、セラタン系トリテルペン類、フリーデラン系トリテルペン類、タラキセラン系トリテルペン類、タラキサスタン系トリテルペン類、マルチフロラン系トリテルペン類、ジャーマニカン系トリテルペン類等が挙げられる。

ここで、生理的に許容される塩とは、特に五環性トリテルペン酸のカルボキシル基から誘導される塩であり（部分構造： $-COOX$ ；Xは任意の陽イオン性物質を示す。）、本発明における天然物からの単離物に本来的に含まれるものも含む。本発明においては、通常飲食物または医薬組成物で用いられている塩であれば特に限定はされず、例えば、ナトリウム、カリウム、リチウム等のアルカリ金属塩、カルシウム、マグネシウム、バリウム、亜鉛等のアルカリ土類金属塩、アンモニア、メチルアミン、ジメチルアミン、トリメチルアミン、エチルアミン、ジエチルアミン、トリエチルアミン、プロピルアミン、ブチルアミン、テトラブチルアミン、ペンチルアミン、ヘキシルアミン等のアルキルアミン塩、エタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン、プロパノールアミン、ジプロパノールアミン、イソプロパノールアミン、ジイソプロパノールアミン等

のアルカノールアミン塩、ピペラジン、ピペリジン等のその他の有機アミン塩、リジン、アルギニン、ヒスチジン、トリプトファン等の塩基性アミノ酸塩等の塩が挙げられる。これらのうち、アルカリ金属塩、アルキルアミン塩、アルカノールアミン塩及び塩基性アミノ酸塩が好ましい。一概にこれらの塩類は、その元となる五環性トリテルペン類に比べて、より水溶性を示すため、本発明においては、特に水系の飲食物に適用する場合に好ましい。

また、誘導体とは、生化学的あるいは人工的に形成可能な誘導体であり、本発明においては、可能な誘導体であれば特に限定はされないが、例えば、アルコールエステル基を有する誘導体、脂肪酸エステル基を有する誘導体、アルコキシ基を有する誘導体、アルコキシメチル基を有する誘導体、あるいは配糖体等が挙げられる。これらのうち、特にアルコールエステル基を有する誘導体、脂肪酸エステル基を有する誘導体、アルコキシ基を有する誘導体、アルコキシメチル基を有する誘導体は、その元となる五環性トリテルペン類に比べて、より油溶性を示すため、本発明においては、特に油系の飲食物に適用する場合に好ましく、配糖体は、その元となる五環性トリテルペン類に比べて、より水溶性を示すため、本発明においては、特に水系の飲食物に適用する場合に好ましい。

これらの誘導体は、一部は天然にも存在し、また、上述の通り人工により形成させることで得ることができる。また、本発明の誘導体を再度誘導体化して、それらの塩を使用することもできる。

このように、五環性トリテルペン類を、生理的に許容される適当な塩や誘導体の形態にすることにより、水溶性又は油溶性を向上させることができ、従って、ハンドリング性・品質・美白効果を向上させた製品を設定することができる。

アルコールエステル基とは、一般的なカルボキシル基とアルコール類との脱水反応の結果として形成される官能基を示す（部分構造： $-COOR$ ；Rは任意の炭化水素系官能基を示す。）。すなわち、本発明における五環性トリテルペン類

の、アルコールエステル基を有する誘導体とは、特に、そのカルボキシル基とアルコール類から形成可能な誘導体を示す。この際のアルコール類に特に制限は無いが、例えば、メタノール、エタノール、*n*-プロパノール、イソプロパノール、アリルアルコール、*n*-ブタノール、*sec*-ブタノール、*tert*-ブタノール、エチレングリコール、トリメチルシリルアルコール、トリエチルシリルアルコール、フェノール、ベンジルアルコール、糖類等が挙げられる。このうち、エタノール、トリエチルシリルアルコール、メタノール、*n*-プロパノール、イソプロパノール、トリメチルシリルアルコールから形成される誘導体が好ましい。

脂肪酸エステル基とは、一般的な水酸基と脂肪酸類との脱水反応の結果として形成される官能基を示す（部分構造： $-\text{O}-\text{C}-\text{O}-\text{R}$ ； R は任意の炭化水素系官能基を示す。）。すなわち、本発明における五環性トリテルペン類の、脂肪酸エステル基を有する誘導体とは、特に、その水酸基と脂肪酸類から形成可能な誘導体を示す。この際の脂肪酸類に特に制限は無いが、例えば、酢酸、無水酢酸、プロピオン酸、酪酸、イソ酪酸、吉草酸、イソ吉草酸、ピバル酸、カプロン酸、カプリル酸、カプリン酸、ウンデカン酸、ラウリン酸、ミリスチン酸、パルミチン酸、パルミトレイン酸、ステアリン酸、オレイン酸、エライジン酸、バクセン酸、リノール酸、リノエライジン酸、リノレン酸、 γ -リノレン酸、アラキジン酸、アラキドン酸、エイコサペンタエン酸、ベヘン酸、ドコサヘキサエン酸、リグノセリン酸、セロチン酸、モンタン酸、メリシン酸等が挙げられる。このうち、酢酸、無水酢酸、カプロン酸、カプリル酸、カプリン酸、ラウリン酸、ミリスチン酸、パルミチン酸、パルミトレイン酸、ステアリン酸、オレイン酸、エライジン酸、リノール酸、リノエライジン酸、リノレン酸、 γ -リノレン酸、アラキジン酸、アラキドン酸、エイコサペンタエン酸、ベヘン酸、ドコサヘキサエン酸から形成される誘導体が好ましい。

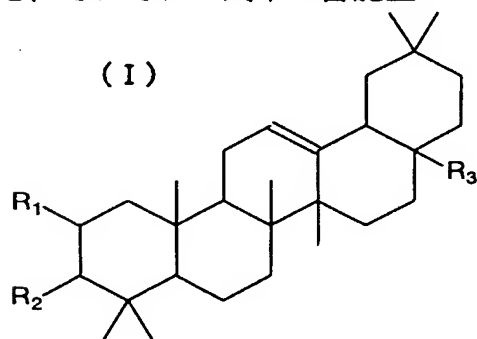
アルコキシ基とは、一般的な水酸基とアルコール類との脱水反応の結果として形成される官能基を示す（部分構造： $-\text{OR}$ ； R は任意の炭化水素系官能基を示す。）。すなわち、本発明における五環性トリテルペン類の、アルコキシ基を有する誘導体とは、特に、その水酸基とアルコール類から形成可能な誘導体を示す。この際のアアルコール類に特に制限は無いが、例えば、メタノール、エタノール、 n -プロパノール、イソプロパノール、アリルアルコール、 n -ブタノール、 sec -ブタノール、 $tert$ -ブタノール、エチレングリコール、トリメチルシリルアルコール、トリエチルシリルアルコール、フェノール、ベンジルアルコール、糖類等が挙げられる。このうち、エタノール、トリエチルシリルアルコール、メタノール、 n -プロパノール、イソプロパノール、トリメチルシリルアルコールから形成される誘導体が好ましい。

アルコキシメチル基とは、一般的なヒドロキシメチル基とアルコール類との脱水反応の結果として形成される官能基を示す（部分構造： $-\text{CH}_2\text{OR}$ ； R は任意の炭化水素系官能基を示す。）。すなわち、本発明における五環性トリテルペン類の、アルコキシメチル基を有する誘導体とは、特に、そのヒドロキシメチル基とアルコール類から形成可能な誘導体を示す。この際のアアルコール類に特に制限は無いが、例えば、メタノール、エタノール、 n -プロパノール、イソプロパノール、アリルアルコール、 n -ブタノール、 sec -ブタノール、 $tert$ -ブタノール、エチレングリコール、トリメチルシリルアルコール、トリエチルシリルアルコール、フェノール、ベンジルアルコール、糖類等が挙げられる。このうち、エタノール、トリエチルシリルアルコール、メタノール、 n -プロパノール、イソプロパノール、トリメチルシリルアルコールから形成される誘導体が好ましい。

また、本発明における配糖体とは、上記のアルコールエステル基を有する誘導体、アルコキシ基を有する誘導体、アルコキシメチル基を有する誘導体のうち、

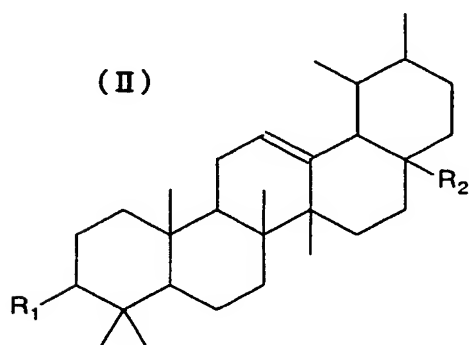
特に、五環性トリテルペン類のカルボキシ基、水酸基、ヒドロキシメチル基と糖類から形成可能な誘導体を示す（部分構造： $-\text{COOR}$ 、 $-\text{OR}$ 、 $-\text{CH}_2\text{OR}$ ； R は任意の糖類を示す。）。この際の糖類に特に制限は無いが、例えば、グルコース、マンノース、ガラクトース、フルクトース、キシロース、アラビノース、フコース、ラムノース、グルコサミン、ガラクトサミン、グルクロン酸等が挙げられ、何れも α 体、 β 体どちらでもよい。またこれらの配糖体は、単糖でもよいし、二糖以上の様々な組合せのオリゴ糖でもよい。これらの中には、通常天然に存在し、サポニンという総称で知られているものも有るが、本発明においては、これらのいずれを用いてもよい。

本発明における五環性トリテルペン類等は上述の通りであるが、特に美白効果の高さの面からは、オレアナン系トリテルペン類、ウルサン系トリテルペン類、ルパン系トリテルペン類およびそれらの生理的に許容される塩、またはそれらの誘導体が好ましい。それぞれ、オレアナン系トリテルペン類については一般式（I）に、ウルサン系トリテルペン類については一般式（II）に、ルパン系トリテルペン類については一般式（III）に示される骨格を有する五環性トリテルペン類およびそれらの生理的に許容される塩、またはそれらの誘導体である。また、それぞれの式中の官能基については、上記と同様である。

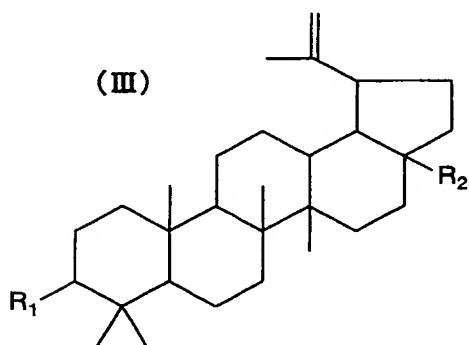


（式中、 R_1 、 R_2 は水素原子（ $-\text{H}$ ）、水酸基（ $-\text{OH}$ ）、アルコキシ基（ $-\text{OR}$ ）又はアルコールエステル基（ $-\text{OCOR}$ ）を示し、 R_3 はメチル基（ $-\text{C}$

H₃)、ヒドロキシメチル基 (−CH₂OH)、アルコキシメチル基 (−CH₂OR)、カルボキシル基 (−COOH)、脂肪酸エステル基 (−COOR) 又はカルボン酸塩 (−COOX) を示す。)



(式中、R₁は水素原子 (−H)、水酸基 (−OH)、アルコキシ基 (−OR) 又はアルコールエステル基 (−OCOR) を示し、R₂はメチル基 (−CH₃)、ヒドロキシメチル基 (−CH₂OH)、アルコキシメチル基 (−CH₂OR)、カルボキシル基 (−COOH)、脂肪酸エステル基 (−COOR) 又はカルボン酸塩 (−COOX) を示す。)



(式中、R₁は水素原子 (−H)、水酸基 (−OH)、アルコキシ基 (−OR) 又はアルコールエステル基 (−OCOR) を示し、R₂はメチル基 (−CH₃)

、ヒドロキシメチル基 ($-\text{CH}_2\text{OH}$)、アルコキシメチル基 ($-\text{CH}_2\text{OR}$)、カルボキシル基 ($-\text{COOH}$)、脂肪酸エステル基 ($-\text{COOR}$) 又はカルボン酸塩 ($-\text{COOX}$) を示す。)

本発明において特に制限は無いが、例えば、オレアナン系トリテルペン類として、マスリン酸、オレアノール酸、エリトロジオール、 β -アミリン、ヘデラゲニン、グリチルレチン酸等が挙げられ、ウルサン系トリテルペン類として、ウルソール酸、ウバオール、 α -アミリン、キノボ酸、タラキサステロール、 α -ヒドロキシウルソール酸等が挙げられ、ルバン系トリテルペン類として、ベツリン酸、ベツリン、ルベオール等が挙げられる。また、これらの生理的に許容される塩および誘導体については、前述と同様である。それらの生理的に許容される塩、またはそれらの誘導体を使用する場合には、オレアナン系トリテルペン類、ウルサン系トリテルペン類、ルバン系トリテルペン類およびそれらの生理的に許容される塩、またはそれらの誘導体の物質の由来は制限されず、天然から得られるもの、人工的に合成されたもの、市販品等何れも使用することができるが、経口用途であることを考慮に入ると、天然物を用いることが好ましい。

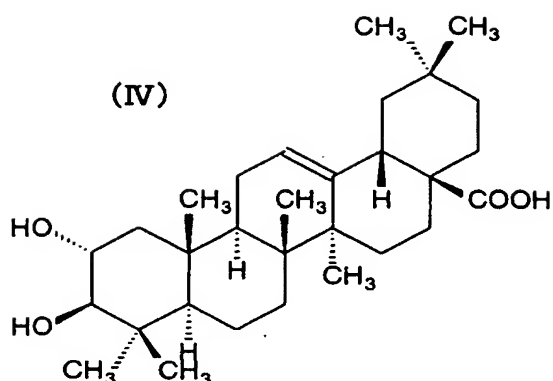
上述の通り、本発明においては、五環性トリテルペン類のうちのオレアナン系トリテルペン類 (I)、ウルサン系トリテルペン類 (II)、ルバン系トリテルペン類 (III) およびそれらの生理的に許容される塩、またはそれらの誘導体が好ましいが、美白効果の強さの面から更に、オレアナン系トリテルペンとしてマスリン酸、エリトロジオールが好ましく、ウルサン系トリテルペンとしてウルソール酸、ウバオールが好ましく、ルバン系トリテルペンとしてベツリン酸、ベツリンが好ましく、当然に、それらの生理的に許容される塩、またはそれらの誘導体が好ましい。

マスリン酸、エリトロジオールは、何れもオレアナン系トリテルペン類の一種であり、各種植物中に存在することが知られている物質である。また、これらの

生理的に許容される塩および誘導体については、前述と同様である。本発明の飲食物および経口美白剤において、マスリン酸、エリトロジオール、それらの生理的に許容される塩、またはそれらの誘導体を使用する場合には、これらの物質の由来は制限されず、天然から得られるもの、人工的に合成されたもの、市販品等何れも使用することができるが、経口用途であることを考慮に入れると、天然物を用いることが好ましい。

本発明においては、美白効果の高さ、安定供給の面で、マスリン酸および／またはその生理的に許容される塩が最も好ましい。マスリン酸 (maslinic acid) は、オレアナン系トリテルペンの一種で、化学式 (IV) に示す構造であり、作用としては、抗炎症作用や抗ヒスタミン作用を有することが知られている。天然には、オリーブ、ホップ、ハッカ、ザクロ、チョウジ、セージ、ナツメ等に存在することが知られている。本発明の飲食物および経口美白剤において、マスリン酸、その生理的に許容される塩の由来は制限されず、天然から得られるもの、人工的に合成されたもの、市販品等何れも使用することができるが、経口用途であることを考慮に入れると、例えば、オリーブ、ホップ、ハッカ、ザクロ、チョウジ、セージ、ナツメ等の天然から得られるものが好ましく、特にオリーブから得られるマスリン酸および／またはその生理的に許容される塩は原料供給や含量の面で非常に好ましい。これらの原料、特にオリーブ植物及び／又はオリーブ油製造工程で得られる生成物から、水および／または有機溶媒により抽出処理することで得ることができ、さらに濃縮・精製することで高濃度の天然由来マスリン酸および／またはその生理的に許容される塩を簡便かつ大量に得ることができる。

尚、本明細書において、「オリーブ」は、オリーブ植物及び／又はオリーブ油及び／又はオリーブ油製造工程で得られる生成物を意味する。



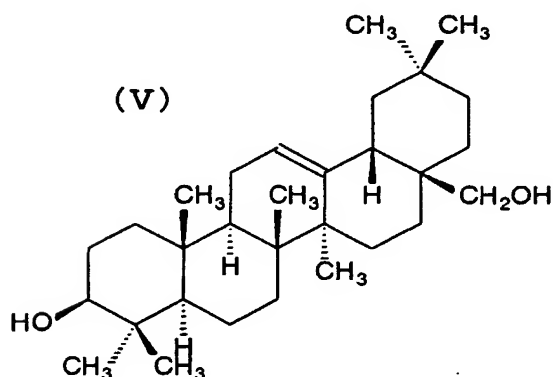
本発明において、マスリン酸の生理的に許容される塩および誘導体については上述したのと同様である。すなわち、その生理的に許容される塩とは化学式（I V）における COOH から誘導されるものであり、その塩の種類は通常飲食物または医薬組成物で用いられるものであれば特に限定はされない。具体的には、例えば、マスリン酸の塩として、マスリン酸ナトリウム、マスリン酸カリウム、マスリン酸アンモニウム、マスリン酸ジメチルアンモニウム、マスリン酸カルシウム、マスリン酸マグネシウム等が挙げられる。このうち、マスリン酸ナトリウム及びマスリン酸カリウムが好ましい。

また、マスリン酸の誘導体としては、例えば、何れか一個所が誘導体化されているものとして、マスリン酸メチルエステル、マスリン酸エチルエステル、マスリン酸 n -プロピルエステル、マスリン酸イソプロピルエステル、マスリン酸 n -ブチルエステル、マスリン酸トリメチルシリルエステル、マスリン酸トリエチルシリルエステル、マスリン酸 β -D-グルコピラノシルエステル、マスリン酸 β -D-ガラクトピラノシルエステル、3-O-アセチル-マスリン酸、3-O-プロピオニル-マスリン酸、3-O-ブチリル-マスリン酸、3-O-バレリル-マスリン酸、3-O-カプリル-マスリン酸、3-O-ラウリル-マスリン酸、3-O-ミリスチル-マスリン酸、3-O-パルミチル-マスリン酸、

3-O-パルミトオレイルーマスリン酸、3-O-ステアリルーマスリン酸、3-O-ステアロイルーマスリン酸、3-O-オレイルーマスリン酸、3-O-バクセニルーマスリン酸、3-O-リノレイルーマスリン酸、3-O-リノレニルーマスリン酸、3-O-アラキジルーマスリン酸、3-O-アラキドニルーマスリン酸、3-O-ベヘニルーマスリン酸、2-O-アセチルーマスリン酸、2-O-プロピオニルーマスリン酸、2-O-ブチリルーマスリン酸、2-O-バレリルーマスリン酸、2-O-カプリルーマスリン酸、2-O-ラウリルーマスリン酸、2-O-ミリスチルーマスリン酸、2-O-パルミチルーマスリン酸、2-O-パルミトオレイルーマスリン酸、2-O-ステアリルーマスリン酸、2-O-ステアロイルーマスリン酸、2-O-オレイルーマスリン酸、2-O-バクセニルーマスリン酸、2-O-リノレイルーマスリン酸、2-O-リノレニルーマスリン酸、2-O-アラキジルーマスリン酸、2-O-アラキドニルーマスリン酸、2-O-ベヘニルーマスリン酸、3-O-メチルーマスリン酸、3-O-エチルーマスリン酸、3-O-t-ブチルーマスリン酸、3-O-トリエチルシリルーマスリン酸、3-O- β -D-グルコピラノシルーマスリン酸、3-O- β -D-ガラクトピラノシルーマスリン酸、3-O- β -D-グルクロノピラノシルーマスリン酸、2-O-メチルーマスリン酸、2-O-エチルーマスリン酸、2-O-t-ブチルーマスリン酸、2-O-トリエチルシリルーマスリン酸、2-O- β -D-グルコピラノシルーマスリン酸、2-O- β -D-ガラクトピラノシルーマスリン酸、2-O- β -D-グルクロノピラノシルーマスリン酸等が挙げられる。このうち、マスリン酸エチルエステル、マスリン酸トリエチルシリルエステル、3-O-アセチルーマスリン酸、2-O-アセチルーマスリン酸、2-O-トリエチルシリルーマスリン酸、3-O-ステアロイルーマスリン酸、2-O-ステアロイルーマスリン酸が好ましい。以上には、誘導体として1基のみ誘導体化されているものを挙げたが、当然、これらのうち誘導される位置お

よび種類が可能な2基以上が誘導体化されたものでもよい。例えば、マスリン酸又は上述の好ましいマスリン酸エステルの2, 3-O-ジアセチル体、2, 3-O-ジトリエチルシリル体、2, 3-ジステアロイル体が好ましいものとしてあげられる。また、配糖体については単糖のもののみ挙げたが、当然、様々な糖類から選ばれる二糖以上のオリゴ糖でもよい。

エリトロジオール (erythrodiol) は、オレアナン系トリテルペン的一种で、化学式 (V) の様な構造であり、作用としてはこれまでに、抗炎症作用 (Planta. Med. VOL. 61, No. 2, 182-185 1995) 等を有することが知られている。天然には、オリーブ、ヒマワリ、キンセンカ、アラビアゴムノキ、コウキシタン、ナガバカコノキ等に存在することが知られている。本発明の飲食物および経口美白剤において、エリトロジオールまたはそれらの誘導体の由来は制限されず、天然から得られるもの、人工的に合成されたもの、市販品等何れも使用することができるが、経口用途であることを考慮に入れると、例えば、オリーブ、ヒマワリ、キンセンカ、アラビアゴムノキ、コウキシタン、ナガバカコノキ等の天然から得られるものが好ましい。特に、オリーブが好ましく、具体的にはオリーブ植物及び／又はオリーブ油製造工程で得られる生成物から得られるものが好ましい。



エリトロジオールについて、その生理的に許容される塩や誘導体については前

述と同様である。

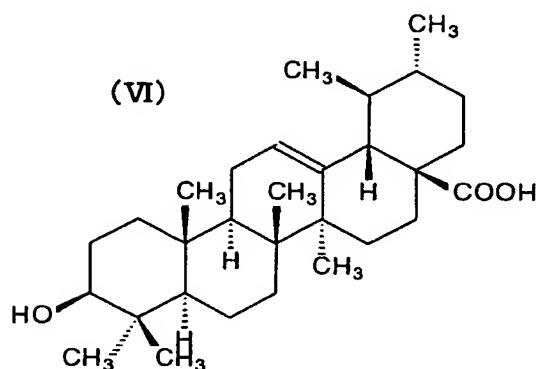
ここで、誘導体について以下に制限されないが、例えば、何れか一個所が誘導体化されているものとして、3-0-アセチル-エリトロジオール、3-0-プロピオニル-エリトロジオール、3-0-ブチリル-エリトロジオール、3-0-バレリル-エリトロジオール、3-0-カプリル-エリトロジオール、3-0-ラウリル-エリトロジオール、3-0-ミリスチル-エリトロジオール、3-0-パルミチル-エリトロジオール、3-0-パルミトオレイル-エリトロジオール、3-0-ステアリル-エリトロジオール、3-0-オレイル-エリトロジオール、3-0-バクセニル-エリトロジオール、3-0-リノレイル-エリトロジオール、3-0-リノレニル-エリトロジオール、3-0-アラキジル-エリトロジオール、3-0-アラキドニル-エリトロジオール、3-0-ベヘニル-エリトロジオール、28-0-アセチル-エリトロジオール、28-0-プロピオニル-エリトロジオール、28-0-ブチリル-エリトロジオール、28-0-バレリル-エリトロジオール、28-0-カプリル-エリトロジオール、28-0-ラウリル-エリトロジオール、28-0-ミリスチル-エリトロジオール、28-0-パルミチル-エリトロジオール、28-0-パルミトオレイル-エリトロジオール、28-0-ステアリル-エリトロジオール、28-0-オレイル-エリトロジオール、28-0-バクセニル-エリトロジオール、28-0-リノレイル-エリトロジオール、28-0-リノレニル-エリトロジオール、28-0-アラキジル-エリトロジオール、28-0-アラキドニル-エリトロジオール、28-0-ベヘニル-エリトロジオール、3-0-メチル-エリトロジオール、3-0-エチル-エリトロジオール、3-0-tert-ブチル-エリトロジオール、3-0-トリエチルシリル-エリトロジオール、28-0-メチル-エリトロジオール、28-0-エチル-エリトロジオール、28-0-tert-ブチル-エリトロジオール、28-0-トリエチルシリル-エリトロジオール、3-

O- β -D-グルコピラノシル-エリトロジオール、3-O- β -D-ガラクトピラノシル-エリトロジオール、3-O- β -D-グルクロノピラノシル-エリトロジオール、28-O- β -D-グルコピラノシル-エリトロジオール、28-O- β -D-ガラクトピラノシル-エリトロジオール、28-O- β -D-グルクロノピラノシル-エリトロジオール等が挙げられる。このうち、3-O-アセチル-エリトロジオール、28-O-アセチル-エリトロジオールが好ましい。以上には、誘導体として1基のみ誘導体化されているものを挙げたが、当然、これらのうち誘導される位置および種類が可能な2基以上が誘導体化されたものでもよい。例えば、3, 28-O-ジアセチル-エリトロジオールがあげられる。また、配糖体については単糖のもののみ挙げたが、当然、様々な糖類から選ばれる二糖以上のオリゴ糖でもよい。

ウルソール酸、ウバオール、は、何れもウルサン系トリテルペン類の一種であり、各種植物中に存在することが知られている物質である。また、これらの生理的に許容される塩および誘導体については、前述と同様である。本発明の飲食物および経口美白剤において、ウルソール酸、ウバオール、それらの生理的に許容される塩、またはそれらの誘導体を使用する場合には、これらの物質の由来は制限されず、天然から得られるもの、人工的に合成されたもの、市販品等何れも使用することができるが、経口用途であることを考慮に入れると、天然物を用いることが好ましい。

ウルソール酸 (ursolic acid) は、ウルサン系トリテルペンの一種で、化学式 (VI) で示される構造の化合物で、作用としてはこれまでに、抗炎症作用、抗動脈硬化作用、抗糖尿病作用、抗高脂血症作用 (Jie Liu, Journal of Ethnopharmacology, 49, 57-68, 1995) 等を有することが知られている。天然には、リンゴ、サクランボ、ウワウルシ等の果実や葉に広く分布することが知られている。本発明の飲食物

および経口美白剤において、ウルソール酸、それらの生理的に許容される塩、またはそれらの誘導体の由来は制限されず、天然から得られるもの、人工的に合成されたもの、市販品等何れも使用することができるが、経口用途であることを考慮に入れると、例えば、リンゴ、サクランボ、ウワウルシ等の天然から得られるものが好ましい。



ウルソール酸について、その生理的に許容される塩や誘導体については前述と同様である。

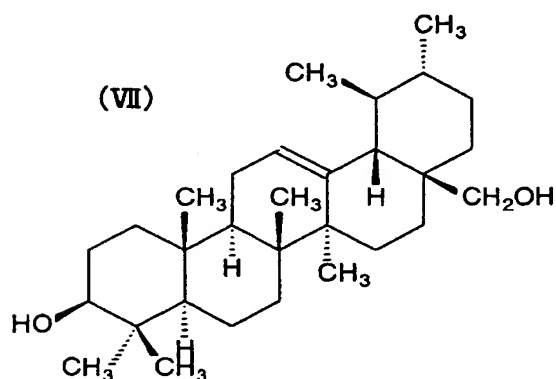
ここで、その生理的に許容される塩について以下に制限されないが、例えば、ウルソール酸の塩として、ウルソール酸ナトリウム、ウルソール酸カリウム、ウルソール酸アンモニウム、ウルソール酸ジメチルアンモニウム、ウルソール酸カルシウム、ウルソール酸マグネシウム等が挙げられる。

ウルソール酸の誘導体としては、例えば、何れか一個所が誘導体化されているものとして、ウルソール酸メチルエステル、ウルソール酸エチルエステル、ウルソール酸n-プロピルエステル、ウルソール酸イソプロピルエステル、ウルソール酸n-ブチルエステル、ウルソール酸トリメチルシリルエステル、ウルソール酸トリエチルシリルエステル、ウルソール酸- β -D-グルコピラノシルエステル、ウルソール酸- β -D-ガラクトピラノシルエステル、3-O-アセチル-

ウルソール酸、3-O-プロピオニル-ウルソール酸、3-O-ブチリル-ウルソール酸、3-O-バレリル-ウルソール酸、3-O-カプリル-ウルソール酸、3-O-ラウリル-ウルソール酸、3-O-ミリスチル-ウルソール酸、3-O-パルミチル-ウルソール酸、3-O-パルミトオレイル-ウルソール酸、3-O-ステアリル-ウルソール酸、3-O-オレイル-ウルソール酸、3-O-バクセニル-ウルソール酸、3-O-リノレイル-ウルソール酸、3-O-リノレニル-ウルソール酸、3-O-アラキジル-ウルソール酸、3-O-アラキドニル-ウルソール酸、3-O-ベヘニル-ウルソール酸、3-O-メチル-ウルソール酸、3-O-エチル-ウルソール酸、3-O-t-ブチル-ウルソール酸、3-O-トリエチルシリル-ウルソール酸、3-O- β -D-グルコピラノシル-ウルソール酸、3-O- β -D-ガラクトピラノシル-ウルソール酸、3-O- β -D-グルクロノピラノシル-ウルソール酸等が挙げられる。以上には、誘導体として1基のみ誘導体化されているものを挙げたが、当然、これらのうち誘導される位置および種類が可能な2基以上が誘導体化されたものでもよい。また、配糖体については単糖のもののみ挙げたが、当然、様々な糖類から選ばれる二糖以上のオリゴ糖でもよい。

ウバオール (u v a o l) は、ウルサン系トリテルペン的一种で、化学式 (V I I) の様な構造であり、作用としてはこれまでに、抗炎症作用 (P l a n t a . M e d . V O L . 6 1 , N o . 2 , 1 8 2 - 1 8 5 1 9 9 5) 、グリセロリン酸脱水素酵素阻害作用 (特開平9-67249) 等を有することが知られている。天然には、オリーブ、ウワウルシ、セージ、アラビアゴムノキ、カユブテ等に存在することが知られている。本発明の飲食物および経口美白剤において、ウバオールまたはそれらの誘導体の由来は制限されず、天然から得られるもの、人工的に合成されたもの、市販品等何れも使用することができるが、経口用途であることを考慮に入れると、例えば、オリーブ、ウワウルシ、セージ、アラビア

ゴムノキ、カユプテ等の天然から得られるものが好ましい。特に、オリーブが好ましく、具体的にはオリーブ植物及び／又はオリーブ油製造工程で得られる生成物から得られるものが好ましい。



ウバオールについて、その生理的に許容される塩や誘導体については前述と同様である。

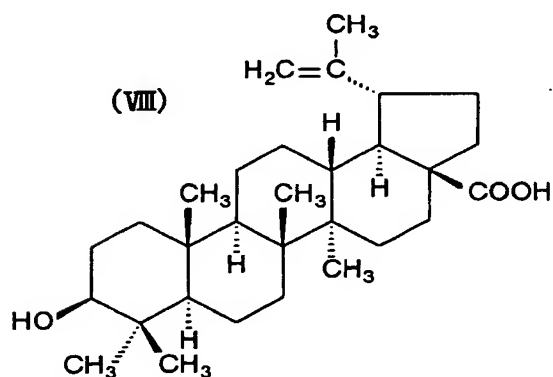
ここで、誘導体について以下に制限されないが、例えば、何れか一個所が誘導体化されているものとして、3-O-アセチルウバオール、3-O-プロピオニルウバオール、3-O-ブチリルウバオール、3-O-バレリルウバオール、3-O-カプリルウバオール、3-O-ラウリルウバオール、3-O-ミリスチルウバオール、3-O-パルミチルウバオール、3-O-パルミトイルウバオール、3-O-ステアリルウバオール、3-O-オレイルウバオール、3-O-バクセニルウバオール、3-O-リノレイルウバオール、3-O-リノレニルウバオール、3-O-アラキジルウバオール、3-O-アラキドニルウバオール、3-O-ベヘニルウバオール、28-O-アセチルウバオール、28-O-プロピオニルウバオール、28-O-ブチリルウバオール、28-O-バレリルウバオール、28-O-カプリルウバオール、28-O-ラウリルウバオール、28-O-ミリスチルウバオール、

ル、28-O-パルミチルーウバオール、28-O-パルミトオレイルーウバオール、28-O-ステアリルーウバオール、28-O-オレイルーウバオール、28-O-バクセニルーウバオール、28-O-リノレイルーウバオール、28-O-リノレニルーウバオール、28-O-アラキジルーウバオール、28-O-アラキドニルーウバオール、28-O-ベヘニルーウバオール、3-O-メチルーウバオール、3-O-エチルーウバオール、3-O-ト-ブチルーウバオール、3-O-トリエチルシリルーウバオール、28-O-メチルーウバオール、28-O-エチルーウバオール、28-O-ト-ブチルーウバオール、28-O-トリエチルシリルーウバオール、3-O- β -D-グルコピラノシルーウバオール、3-O- β -D-ガラクトピラノシルーウバオール、3-O- β -D-グルクロノピラノシルーウバオール、28-O- β -D-グルコピラノシルーウバオール、28-O- β -D-ガラクトピラノシルーウバオール、28-O- β -D-グルクロノピラノシルーウバオール等が挙げられる。このうち、3-O-アセチルーウバオール、28-O-アセチルーウバオールが好ましい。以上には、誘導体として1基のみ誘導体化されているものを挙げたが、当然、これらのうち誘導される位置および種類が可能な2基以上が誘導体化されたものでもよい。例えば、3, 28-O-ジアセチルーウバオールがあげられる。また、配糖体については単糖のもののみ挙げたが、当然、様々な糖類から選ばれる二糖以上のオリゴ糖でもよい。

ベツリン酸、ベツリンは、何れもルバン系トリテルペン類の一種であり、各種植物中に存在することが知られている物質である。また、これらの生理的に許容される塩および誘導体については、前述と同様である。本発明の飲食物および経口美白剤において、ベツリン酸、ベツリン、それらの生理的に許容される塩、またはそれらの誘導体を使用する場合には、これらの物質の由来は制限されず、天然から得られるもの、人工的に合成されたもの、市販品等何れも使用することが

できるが、経口用途であることを考慮に入れると、天然物を用いることが好ましい。

ベツリン酸 (betulinic acid) は、ルパン系トリテルペンの一種で、化学式 (VIII) の様な構造であり、作用としてはこれまでに、制癌作用、抗炎症作用、創傷治療促進作用 (特公平4-26623)、アルコール吸収抑制作用 (特開平7-53385)、発毛促進作用 (特開平9-157139) 等を有することが知られている。天然には、センブリ、チョウジ、ブドウ果皮、オリーブ等に遊離状態で、チクセツニンジン、ニンジン、サトウダイコン等にはサポニンとして存在することが知られている。本発明の飲食物および経口美白剤において、ベツリン酸、それらの生理的に許容される塩、またはそれらの誘導体の由来は制限されず、天然から得られるもの、人工的に合成されたもの、市販品等何れも使用することができるが、経口用途であることを考慮に入れると、例えば、センブリ、チョウジ、ブドウ、オリーブ、チクセツニンジン、ニンジン、サトウダイコン等の天然から得られるものが好ましい。特に、オリーブから得られるものが好ましく、具体的には、オリーブ植物及び／又はオリーブ油製造工程で得られる生成物から得られるものが好ましい。



ベツリン酸について、その生理的に許容される塩や誘導体については前述と同

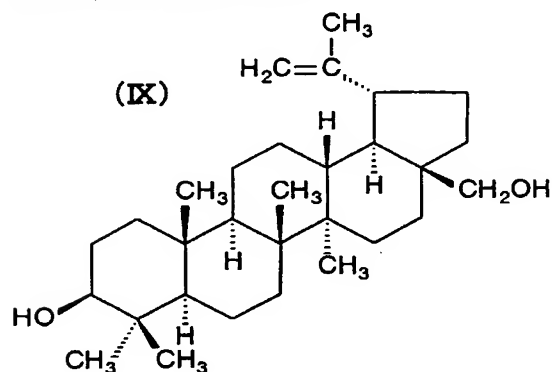
様である。

ここで、その生理的に許容される塩について以下に制限されないが、例えば、ベツリン酸の塩として、ベツリン酸ナトリウム、ベツリン酸カリウム、ベツリン酸アンモニウム、ベツリン酸ジメチルアンモニウム、ベツリン酸カルシウム、ベツリン酸マグネシウム等が挙げられる。このうち、ベツリン酸ナトリウム、ベツリン酸カリウムが好ましい。

ベツリン酸の誘導体としては、例えば、何れか一個所が誘導体化されているものとして、ベツリン酸メチルエステル、ベツリン酸エチルエステル、ベツリン酸 *n*-プロピルエステル、ベツリン酸イソプロピルエステル、ベツリン酸 *n*-ブチルエステル、ベツリン酸トリメチルシリルエステル、ベツリン酸トリエチルシリルエステル、ベツリン酸- β -D-グルコピラノシルエステル、ベツリン酸- β -D-ガラクトピラノシルエステル、3-O-アセチル-ベツリン酸、3-O-プロピオニル-ベツリン酸、3-O-ブチリル-ベツリン酸、3-O-バレリル-ベツリン酸、3-O-カプリル-ベツリン酸、3-O-ラウリル-ベツリン酸、3-O-ミリスチル-ベツリン酸、3-O-パルミチル-ベツリン酸、3-O-パルミトオレイル-ベツリン酸、3-O-ステアリル-ベツリン酸、3-O-オレイル-ベツリン酸、3-O-バクセニル-ベツリン酸、3-O-リノレイル-ベツリン酸、3-O-リノレニル-ベツリン酸、3-O-アラキジル-ベツリン酸、3-O-アラキドニル-ベツリン酸、3-O-ベヘニル-ベツリン酸、3-O-メチル-ベツリン酸、3-O-エチル-ベツリン酸、3-O-*t*-ブチル-ベツリン酸、3-O-トリエチルシリル-ベツリン酸、3-O- β -D-グルコピラノシル-ベツリン酸、3-O- β -D-ガラクトピラノシル-ベツリン酸、3-O- β -D-グルクロノピラノシル-ベツリン酸等が挙げられる。このうち、ベツリン酸エチルエステルが好ましい。以上には、誘導体として1基のみ誘導体化されているものを挙げたが、当然、これらのうち誘導される位置および種

類が可能な 2 基以上が誘導体化されたものでもよい。また、配糖体については単糖のもののみ挙げたが、当然、様々な糖類から選ばれる二糖以上のオリゴ糖でもよい。

ベツリン (betulin) は、ルバン系トリテルペン的一种で、化学式 (IX) の様な構造であり、作用としてはこれまでに、生体タンパク質変性抑制作用 (特開平 9-67253)、グリセロリン酸脱水素酵素阻害作用 (特開平 9-67249)、リパーゼ阻害作用 (特開平 10-265328)、肝疾患予防作用 (特開平 11-209275) 等を有することが知られている。天然には、シラカバの樹皮等に存在することが知られている。本発明の飲食物および経口美白剤において、ベツリンまたはそれらの誘導体の由来は制限されず、天然から得られるもの、人工的に合成されたもの、市販品等何れも使用することができるが、経口用途であることを考慮に入れると、例えば、シラカバの樹皮等の天然から得られるものが好ましい。



ベツリンについて、その生理的に許容される塩や誘導体については前述と同様である。

ここで、誘導体について以下に制限されないが、例えば、何れか一個所が誘導体化されているものとして、3-O-アセチルベツリン、3-O-プロピオニルベツリン、3-O-ブチリルベツリン、3-O-バレリルベツリン、3-

ーOーカプリルーベツリン、3ーOーラウリルーベツリン、3ーOーミリスチルーベツリン、3ーOーパルミチルーベツリン、3ーOーパルミトオレイルーベツリン、3ーOーステアリルーベツリン、3ーOーオレイルーベツリン、3ーOーバクセニルーベツリン、3ーOーリノレイルーベツリン、3ーOーリノレニルーベツリン、3ーOーアラキジルーベツリン、3ーOーアラキドニルーベツリン、3ーOーベヘニルーベツリン、28ーOーアセチルーベツリン、28ーOープロピオニルーベツリン、28ーOーブチリルーベツリン、28ーOーバレリルーベツリン、28ーOーカプリルーベツリン、28ーOーラウリルーベツリン、28ーOーミリスチルーベツリン、28ーOーパルミチルーベツリン、28ーOーパルミトオレイルーベツリン、28ーOーステアリルーベツリン、28ーOーオレイルーベツリン、28ーOーバクセニルーベツリン、28ーOーリノレイルーベツリン、28ーOーリノレニルーベツリン、28ーOーアラキジルーベツリン、28ーOーアラキドニルーベツリン、28ーOーベヘニルーベツリン、3ーOーメチルーベツリン、3ーOーエチルーベツリン、3ーOーtーブチルーベツリン、3ーOートリエチルシリルーベツリン、28ーOーメチルーベツリン、28ーOーエチルーベツリン、28ーOーtーブチルーベツリン、28ーOートリエチルシリルーベツリン、3ーOー β -D-グルコピラノシルーベツリン、3ーOー β -D-ガラクトピラノシルーベツリン、3ーOー β -D-グルクロノピラノシルーベツリン、28ーOー β -D-グルコピラノシルーベツリン、28ーOー β -D-ガラクトピラノシルーベツリン、28ーOー β -D-グルクロノピラノシルーベツリン等が挙げられる。このうち、3ーOーアセチルーベツリン、28ーOーアセチルーベツリンが好ましい。以上には、誘導体として1基のみ誘導体化されているものを挙げたが、当然、これらのうち誘導される位置および種類が可能な2基以上が誘導体化されたものでもよい。例えば、3, 28ーOージアセチルーベツリンが好ましい。また、配糖体については単糖のもののみ挙げたが、当

然、様々な糖類から選ばれる二糖以上のオリゴ糖でもよい。

これらの五環性トリテルペン類は、天然には、それぞれに記載した植物体から抽出することにより、詳しくは、水および／または有機溶媒で抽出処理し、さらに濃縮処理および／または分画・精製処理することにより得ることができる。すなわち、各植物体から、水および／または有機溶媒で抽出でき、さらにその抽出物から、溶媒抽出法、不純物との溶解度差を利用する方法、分別沈殿法、再結晶法、イオン交換樹脂法、液体クロマトグラフ法等を単独または適宜組み合わせて、あるいは反復使用することによって分離精製することができる。

特に、マスリン酸および／またはその生理的に許容される塩は、オリーブ植物等から、水および／または有機溶媒で抽出でき、さらにその抽出物から、溶媒抽出法、不純物との溶解度差を利用する方法、分別沈殿法、再結晶法、イオン交換樹脂法、液体クロマトグラフ法等を単独または適宜組み合わせて、あるいは反復使用することによって分離精製することができる。

オリーブ植物 (*Olea europaea* L.) は、国産、欧州産などの産地、食用あるいは搾油用を問わず使用できる。本発明の飲食物および経口美白剤に含有されるマスリン酸および／またはその生理的に許容される塩は、天然植物であるオリーブ植物の主に、実または種子から得ることができ、さらに、その果皮、種皮、葉、茎、芽から得ることができる。また、これらの乾燥物、粉碎物、脱脂物からも好適に得ることができる。このうち、脱脂された実（果皮含む）や果皮の乾燥物、粉碎物が好ましい。さらに、オリーブ油の製造工程で生じる生成物、例えば圧搾残渣、抽出残渣、搾油残渣、圧搾油、抽出油、脱ガム油滓、脱酸油滓、ダーク油、廃脱色剤、脱臭スカム、搾油ジュース、排水、廃濾過材から得ることができる。このうち、搾油残渣が好ましい。

また、上記オリーブ植物の果実やその脱脂物等に、添水する等により加水した場合、あるいは蒸気により蒸す等の加湿処理を行った場合、これらオリーブ植物

の果実やその脱脂物等が適度に膨潤するので、抽出効率が良くなり好ましい。

特に、オリーブ植物の脱脂物には、マスリン酸および／またはその生理的に許容される塩が高濃度で存在し、かつ、得られたマスリン酸および／またはその生理的に許容される塩から油分を除去する必要がないため好ましい。

当該脱脂物は、食油精製工程中に産出するオリーブ搾油残渣、またはヘキサン等による抽出残渣を原料とすることができる。

また、オリーブ植物または当該脱脂物に含まれる脂質成分をペンタン、ヘキサン、ヘプタン等の炭化水素、酢酸エチルエステル等の低級脂肪酸アルキルエステル、ジエチルエーテル等の公知の非水溶性の有機溶媒の1種又は2種以上で抽出除去し、更に必要に応じてこの洗浄処理を繰り返した脱脂物も好適に利用できる。

上記オリーブ植物から水および／または有機溶媒で抽出することにより、本発明の飲食物および経口美白剤に含有されるマスリン酸および／またはその生理的に許容される塩を得ることができる。

オリーブ植物からマスリン酸および／またはその生理的に許容される塩を得るために用いる有機溶媒としては、親水性有機溶媒、疎水性有機溶媒のいずれでもよい。具体的には、親水性有機溶媒として、メチルアルコール、エチルアルコール、グリセリン、プロピレングリコール、1，3-ブチレングリコール等のアルコール、アセトン、テトラヒドロフラン、アセトニトリル、1，4-ジオキサン、ピリジン、ジメチルスルホキシド、N，N-ジメチルホルムアミド、酢酸等の公知の有機溶媒が挙げられ、疎水性有機溶媒として、ヘキサン、シクロヘキサン、四塩化炭素、クロロホルム、ジクロロメタン、1，2-ジクロロエタン、ジエチルエーテル、酢酸エチル、ベンゼン、トルエン等の公知の有機溶媒が挙げられる。また、これらの有機溶媒は1種または2種以上を組み合わせ使用することができる。

工業的には、例えば植物組織への浸透性、抽出効率等からは、親水性有機溶媒を用いることが好ましく、また含水親水性有機溶媒を用いることが好ましい。具体的にはメチルアルコール、エチルアルコール、グリセリン、プロピレングリコール、1,3-ブチレングリコール等のアルコール、アセトン、テトラヒドロフラン、アセトニトリル等の有機溶媒およびこれらの含水溶媒が挙げられる。これらの中から選ばれる、1種または2種以上により、オリーブ植物から、本発明の飲食物および経口美白剤に含有されるマスリン酸および／またはその生理的に許容される塩を得ることができる。

抽出条件は、特に限定されないが、例えば、温度は5℃～95℃、好ましくは10℃～90℃、さらに好ましくは15℃～85℃で、常温でも好適に抽出することができる。温度が高いほうが、抽出効率が高くなる傾向はある。圧力は、常圧でも、加圧でも、吸引等による減圧でも好適に抽出することができる。また、抽出効率を向上させるため、振とう抽出や、攪拌機等のついた抽出機でも抽出することができる。抽出時間は、他の抽出条件によるが、数分～数時間であり、長時間なほど十分な抽出がなされるが、生産設備、収率等の生産条件によって適宜決めれば良い。

また、抽出に使用する溶媒は、水を単独で使用する場合、有機溶媒を単独で使用する場合、水と有機溶媒とを混合して使用する場合のいずれの場合にも、原料に対し好ましくは1～100倍量（「質量／質量」。以下同様。）、より好ましくは1～20倍量を使用することができる。

また、人体等への安全性等を考えれば、特に、水、含水低級アルコール、無水低級アルコールの何れかにより抽出することが好ましい。

さらに、得られるマスリン酸および／またはその生理的に許容される塩の収率や、美白効果の強さをも考慮に入れた場合、低級アルコール含量が10質量%以上である含水低級アルコールで抽出することが好ましい。さらには低級アルコー

ル含量が10質量%～95質量%の含水アルコールを使用することが好ましく、最も好ましくは低級アルコール含量が30質量%～95質量%に調節された含水低級アルコールが好ましい。

ここで、本発明で使用するアルコールは、メチルアルコール、エチルアルコール、1-プロパノール、1-ブタノール等の1級アルコール、2-プロパノール、2-ブタノール等の2級アルコール、2-メチル-2-プロパノール等の3級アルコールさらにエチレングリコール、プロピレングリコール、1,3-ブチレングリコール等の液状多価アルコール等の公知の溶媒が挙げられ、これらの溶媒は1種または2種以上を組み合わせ使用することができる。

低級アルコールとは、炭素数が1～4である公知のアルコール、例えば、前述の1、2、3級、もしくは、液状多価のアルコール等があげられ、これらの1種または2種以上を組み合わせ使用することができる。

このようにして得られた粗抽出物及び／又は粗抽出液から、溶媒、水分を除去することで、本発明におけるマスリン酸および／またはその生理的に許容される塩を得ることができる。

溶媒、水分の除去は減圧蒸留、減圧・真空乾燥、凍結乾燥、スプレードライ等の公知の方法で行うことができる。

もちろん、溶媒、水分を含んだままでも良く特に状態は制限されない。

脱脂物からの抽出物は、トリグリセライドやステロール、トコフェロール等の油溶性成分は含有していないので、これらを除去、精製する必要がないため、好ましい。加えて、脱脂物とは、搾油後の残査を含むので、オリーブ油を搾油した圧搾粕および抽出粕を使用することから、オリーブの極めて優れた有効利用方法であり、通常は廃棄または飼料等に使用されるものを利用するため、生産コストの面から見ても優れた方法といえる。

さらに、オリーブ植物から抽出されるマスリン酸および／またはその生理的に

許容される塩の美白効果をより一層引き出すためには、本発明の飲食物等に含有させるマスリン酸および／またはその生理的に許容される塩を濃縮処理等することが好ましい。

濃縮条件は、特に限定されないが、例えば、水への溶解性を利用した方法が挙げられる。本発明の飲食物および経口美白剤に含有されるマスリン酸および／またはその生理的に許容される塩は、比較的極性が低く、難水溶性の化合物である。この性質を利用して、オリーブ植物からの粗抽出物を水に溶解しにくい成分および／または水に溶解しない成分、つまり難水溶性等の成分と水に容易に溶ける成分とに分けることで、大幅に濃縮することができる。オリーブ植物からの粗抽出物に含まれる難水溶性等の成分は、オリーブ植物からの粗抽出物全体と比べても、大幅に美白効果に優れており、マスリン酸および／またはその生理的に許容される塩が濃縮されていることが確認できる。

難水溶性等の成分は、オリーブ植物からの粗抽出物を水に添加・攪拌した後、析出している部分をろ過等により採取することで簡易に得ることができる。

また、本発明の飲食物等に含有されるマスリン酸および／またはその生理的に許容される塩は、必要に応じて、一般的な溶剤の組み合わせによる液-液分配により濃縮することができる。溶剤の組み合わせは一概に規定し難いが、例えば、水-疎水性有機溶媒の組み合わせが挙げられ、疎水性有機溶媒としては、ヘキサン、四塩化炭素、クロロホルム、ジクロロメタン、1, 2-ジクロロエタン、ジエチルエーテル、酢酸エチル、n-ブタノール、ベンゼン、トルエン等の公知の有機溶媒が挙げられる。このうち、ヘキサン、酢酸エチル、n-ブタノールが好ましい。

マスリン酸および／またはその生理的に許容される塩は難水溶性であるため、疎水性有機溶媒相を分取することで、不要な水溶性成分を除去することができる。溶媒を除去することで、容易にマスリン酸および／またはその生理的に許容さ

れる塩を濃縮することができる。

さらに、本発明の飲食物および経口美白剤に含有されるマスリン酸および／またはその生理的に許容される塩は、上述した抽出物および／または濃縮物から分画・精製処理することが好ましい。これにより上記濃縮以上に濃縮することができ、目的とする成分を単離することができる。

分画・精製処理することの利点としては、美白効果等を非常に向上させることができることに加え、不純物を除去することができること等が挙げられる。すなわち、該分画・精製処理した場合、マスリン酸および／またはその生理的に許容される塩を白色結晶として得ることができるため、飲食物等に余計な色をつけることなく好適に配合することができる等のメリットがあり、好ましい。

分画・精製処理の方法については一概に規定し難いが、例えば、再結晶法、分別沈殿法、クロマトグラフィーを利用する方法などが挙げられる。特にクロマトグラフィーの中でも液体クロマトグラフィーを利用する方法は、本発明の飲食物および経口美白剤に含有されるマスリン酸および／またはその生理的に許容される塩を分解することなく、収率良く分画・精製出来るので、好ましい。液体クロマトグラフィーとしては、具体的に、順相液体クロマトグラフィー、逆相液体クロマトグラフィー、薄層クロマトグラフィー、ペーパークロマトグラフィー、高速液体クロマトグラフィー（HPLC）等が挙げられるが、本発明の飲食物および経口美白剤に含有されるマスリン酸および／またはその生理的に許容される塩を分画・精製処理する際には、いずれの方法を用いることができる。とりわけ、分離能、処理量、工程数等を考慮に入れると、順相液体クロマトグラフィー、逆相液体クロマトグラフィー、高速液体クロマトグラフィー（HPLC）が好ましい。

ここで、順相液体クロマトグラフィーとは、例えば以下のような方法を指す。すなわち、例えばシリカゲルを固定相、ヘキサンー酢酸エチル混液、クロロホル

ムーメタノール混液等を移動相としたカラムを作成し、オリーブ植物からの粗抽出物あるいはその濃縮物を負荷率0.1～5% (wt (質量) / v (体積)) で供し、単一移動相による連続的溶出法あるいは溶媒極性を順次増加させる段階的溶出法により、所定の画分を溶出させる方法である。

逆相液体クロマトグラフィーとは、例えば以下のような方法を指す。すなわち、例えばオクタデシルシランを結合させたシリカ (ODS) を固定相、水-メタノール混液、水-アセトニトリル混液、水-アセトン混液等を移動相としたカラムを作成し、オリーブ植物からの粗抽出物あるいはその濃縮物を負荷率0.1～5% (wt (質量) / v (体積)) で供し、単一溶媒による連続的溶出法あるいは溶媒極性を順次低下させる段階的溶出法により、所定の画分を溶出させる方法である。

高速液体クロマトグラフィー (HPLC) とは、原理的には、上記順相液体クロマトグラフィーあるいは逆相液体クロマトグラフィーと同様のものであり、より迅速かつ高分離能での分画・精製を行うためのものである。

上記手法を1種または2種以上組み合わせることで、マスリン酸および／またはその生理的に許容される塩を非常に濃縮でき、かつ、不純物が除去された状態で得ることができるため好ましい。

さらに、上記手法を1種または2種以上組み合わせることで、マスリン酸および／またはその生理的に許容される塩の純度を調整することができ、必要に応じた美白効果の強さ、特性等を設計することもできる。

前述した濃縮処理について、好ましくは繰り返し濃縮処理することができ、さらには異なる濃縮処理を組み合わせることができる。同様に、分画・精製処理について、好ましくは繰り返し分画・精製処理することができ、さらには異なる分画・精製処理を組み合わせることができる。さらに、濃縮処理を行った後に分画・精製処理しても良く、分画・精製処理を行った後に分画・精製処理しても良く

、濃縮処理した後に分画・精製処理を行い更に濃縮処理することもできる。当然、前述の組み合わせ以外の組み合わせでも良い。

上述した抽出処理、濃縮処理、分画および／または精製処理等を様々に組み合わせることによって、マスリン酸および／またはその生理的に許容される塩を好適に得ることができる。その組み合わせについては特に限定されないが、一連の処理の具体例としては以下のような方法が挙げられる。

例えば、オリーブ植物を水および／または親水性有機溶媒で抽出処理した後、得られた抽出液について親水性有機溶媒の一部または全部を除去し、必要により水を加えて攪拌し、水層部に析出した水不溶分を回収することで濃縮する。析出した水不溶分は、ろ過や遠心分離等のよって回収することができるが、この回収効率の向上のため、必要に応じ水溶液に対して水の添加・攪拌等の処理を行うことができる。また、オリーブ植物から得られる抽出液の水および／または親水性有機溶媒を除去した乾固状態の抽出物についても、上述したのと同様に水の添加・攪拌等の処理を行い、ろ過等によりその水不溶分を回収することで濃縮処理することができる。この濃縮方法によれば、水系での処理であるので、溶剤を用いた濃縮よりも安全性に優れ、また、使用できる機器の範囲も広いため好ましい。また、油分がほとんど含まれていないため、濃縮・精製の効率にも優れており好ましい。

これらの濃縮物を順相および／または逆相クロマトグラフィーおよび／または再結晶にて分画・精製処理することにより、高純度に精製されたマスリン酸および／またはその生理的に許容される塩を好適に得ることができる。

また、オリーブ植物から得られる抽出液について親水性有機溶媒を除去し、残った水溶液に対して、必要に応じて水を添加し、更に疎水性有機溶媒を添加することで、水-疎水性有機溶媒での液-液分配により濃縮処理することができる。また、乾固状態の抽出物についても、上述したのと同様に水を添加し、更に疎水

性有機溶媒を添加することで、水-疎水性有機溶媒での液-液分配により濃縮処理することができる。これらの濃縮物を順相および／または逆相クロマトグラフィーおよび／または再結晶にて分画・精製処理することにより、高純度に精製されたマスリン酸および／またはその生理的に許容される塩を得ることができる。

ここで、液-液分配の際に添加する水の量は分配処理し得る量を用いれば特に限定されないが、乾固された抽出物の質量当たり1～100倍量が好ましく、より好ましくは5～50倍量、さらに好ましくは10～30倍量程度である。

また、水-疎水性有機溶媒での液-液分配において、水と疎水性有機溶媒とは、水：疎水性有機溶媒＝9：1～1：9（体積比）で使用するのが好ましく、8：2～2：8で使用するのがより好ましい。

また、オリーブ植物及び／又はオリーブ油製造工程で得られる生成物から得られるマスリン酸と生理的に許容されるその塩との混合物中のマスリン酸及び生理的に許容されるそれらの塩の合計の含有率が、95%以上であるのが好ましく、より好ましくは95%～99.99%である。当該含有率は、例えば、ガスクロマトグラフィーにより測定することができる。

本発明の飲食物および経口美白剤は、マスリン酸および／またはその生理的に許容される塩を含有させるが、前記抽出物及び濃縮物を含有させることでも本発明の飲食物等を得ることもできる。また、濃縮、精製等の度合いを調整することで、マスリン酸および／またはその生理的に許容される塩の濃度等を調整することができ、飲食物等へ好適に配合することができる。つまり、より強力な効果が必要な場合は濃縮し、弱い効果で良い場合は希釈した配合もでき、使用目的に応じた濃度での使用に好適な形態とすることができる。

さらに、他の美白物質を配合して使用することができ、これにより、詳細な美白効果の設計が可能であり、また、他の美白効果物質との相乗効果により大幅な美白効果の強化も期待できる。すなわち、美白効果の強さと効能とを適宜調整することにより美白効果を設計できる。美白効果の強さは、例えば、より強力な効

果が必要な場合は濃縮し、弱い効果でよい場合は希釈して配合することにより調整することができ、使用目的に応じた程度の強さとすることができる。あるいはまた、本発明で対象とする五環性トリテルペン類以外のその他の美白成分と、本発明で対象とするマスリン酸等とを組み合わせることによっても、美白効果の強さを調整することができる。美白効果の効能としては、紫外線をカットすることによる日焼け予防、日焼け後に起こる色素沈着発生に対する予防、色素沈着が発生した後の改善的な効果等があげられる。このような効能は、本発明で対象とする五環性トリテルペン類以外のその他の美白剤と本発明で対象とする五環性トリテルペン類とを組み合わせることによって調整することができる。

オリーブ油にはマスリン酸が含有されていることから、本発明の飲食物および経口美白剤について、さらに油性成分としてオリーブ油を使用することで、さらに好適な美白効果等が得られるため好ましい。

また、オリーブ植物からマスリン酸および／またはその生理的に許容される塩を抽出する場合には、同時にオレアノール酸および／またはその生理的に許容される塩が抽出されるが、このオレアノール酸および／またはその生理的に許容される塩は、マスリン酸との相溶性に優れている点から、これらの混合物を本発明の飲食物に直接配合することができる。これにより、それぞれが有する生理効果について相乗効果が期待でき、特にマスリン酸および／またはその生理的に許容される塩の本発明における美白効果について相乗効果が期待できるため好ましい。マスリン酸および／またはその生理的に許容される塩をオリーブ植物から抽出、分離精製等するに際し、その条件を調整することで、オレアノール酸および／またはその生理的に許容される塩との混合物として得ることもでき、オリーブ植物からそれぞれ別々にマスリン酸および／またはその生理的に許容される塩、オレアノール酸および／またはその生理的に許容される塩を単離し、後に混合することでも得ることができる。また、それぞれ異なる原料から得られたマスリン

酸および／またはその生理的に許容される塩と、オレアノール酸および／またはその生理的に許容される塩を混合した物でも良い。

なお、マスリン酸および／またはその生理的に許容される塩以外の五環性トリテルペン類についても、マスリン酸および／またはその生理的に許容される塩について記載した原料及び方法に準じて天然物から単離することができる。

天然物からの単離物を使用して飲食物又は経口美白剤とした場合、天然物由来の夾雑物の影響が排除され、無色～淡色および／または無臭～無臭に近い状態になるので好ましい。従って、天然物から五環性トリテルペン類及びそれらの生理的に許容できる塩又はそれらの誘導体を単離することにより、供する料理の風味等に影響を与えることなく調理できる。特に、オリーブ等の原料とする天然物の風味を必要としない料理にも配合できる。従って、本発明の飲食物は、原料として用いられる天然物の種類に影響されることなく調理又は配合可能な飲食物を含む。

さらに、オリーブやオリーブ油をそのままの形態で摂取した場合、本発明で対象とする五環性トリテルペン類を少量しか摂取できないが、天然物から単離した五環性トリテルペン類を配合した飲食物又は経口美白剤を摂取すれば、五環性トリテルペン類を比較的容易に多量に摂取することができる。

また、オリーブ等に含まれる五環性トリテルペン類は概して脂溶性物質であるため、通常は油脂中に存在することが多く、このため、水系の飲食物に配合するのは困難であるが、天然物から単離した五環性トリテルペン類であれば、油系の飲食物にでも水系の飲食物にでも配合することができる。清涼飲料等の水系飲食物にすることにより、本発明で対象とする五環性トリテルペン類の例えば数g～数10gを容易に摂取することが可能となる。

さらにまた、天然物から単離した五環性トリテルペン類を含有する本発明の飲食物又は経口美白剤は、本発明の美白効果や本発明の体内への吸収を阻害する不純物又は夾雑物が除去されていることから、好適な皮膚の美白効果を得ることが可能となるので好ましい。

また、本発明の飲食物および経口美白剤に含有される五環性トリテルペン類は、メラニン生成抑制機能を有する。

メラニン生成抑制機能とは、紫外線暴露、ホルモン異常、遺伝情報等の刺激を受けたメラノサイトによるメラニン色素の生合成を抑制する機能である。一般に、皮膚の色黒やシミ、ソバカス、クマは、紫外線による刺激やホルモン異常等によってメラノサイトが刺激され、そこで生合成されたメラニン色素が皮膚に沈着して発生するものと考えられている。したがって、メラニンの生成を抑えることが出来れば、皮膚の色黒やシミ、ソバカス、クマを予防・改善することが可能である。すなわち、本発明の飲食物および経口美白剤は、五環性トリテルペン類を含有することにより、そのメラニン生成抑制機能を享受できるものであり、摂取することにより体の内面からその機能を発現させ、白く美しい肌を保つことに大きく寄与するものである。

本発明の飲食物および経口美白剤に含有される五環性トリテルペン類のメラニン生成抑制機能は、培養色素細胞を用いた試験法にて示される。色素細胞とはメラニン産生能を有する細胞であり、この細胞は通常に培養した場合、メラニン色素が蓄積して黒色化する。これに対して、この培養系内にメラニン生成抑制機能を有する物質を存在させると、メラニンの生成が抑えられ相対的に白色化する。この相対白色化の度合いから、メラニン生成抑制機能を見積もることができる。

上記試験法での評価によると、本発明の飲食物および経口美白剤に含有される五環性トリテルペン類およびそれらの生理的に許容される塩、またはそれらの誘導体の美白効果を、公知の経口美白剤であるアスコルビン酸リン酸マグネシウムと比較すると、例えば、マスリン酸では約100～200倍、マスリン酸の塩では約100～200倍、エリトロジオールでは約10～100倍、ウルソール酸では約100～200倍、ウバオールでは約30～120倍、ベツリン酸では約30～120倍、ベツリンでは約10～100倍、マスリン酸エチルエステルで

は約100～200倍、アセチル化マスリン酸では約50～150倍、トリエチルシリル化マスリン酸では約30～120倍、ステアロイル化マスリン酸エチルでは約50～150倍、アセチル化エリトロジオールでは約10～100倍、ウルソール酸エチルエステルでは約100～200倍、アセチル化ウバオールでは約10～100倍、ベツリン酸エチルエステルでは約10～100倍、アセチル化ベツリンでは約5～50倍という、高いメラニン生成抑制機能を有している。すなわち、本発明の飲食物および経口美白剤は、五環性トリテルペン類およびその生理的に許容される塩、またはそれらの誘導体を含有することにより、その非常に強力なメラニン生成抑制機能を享受できるものである。

五環性トリテルペン類、およびそれらのアルコールエステル基を有する誘導体、脂肪酸エステル基を有する誘導体、アルコキシ基を有する誘導体、アルコキシメチル基を有する誘導体は、概して油溶性なので、油系、あるいは乳化系の飲食物および経口美白剤等に好適に配合することができる。また、特に調合油脂あるいは油脂加工品としての摂取においては、油とともに吸収されることが期待されるため、吸収性の面で好ましい。

また、五環性トリテルペン類の生理的に許容される塩あるいは配糖体は、概して水溶性を示すので、水系あるいは乳化系等の飲食物および経口美白剤に、均一に溶解ないしは分散させて含有させることで好適に配合することができる。特に飲料等は水系あるいは乳化系での製品化が多いので、この場合、必要に応じて五環性トリテルペン類を、その生理的に許容される塩あるいは配糖体とすることで好適に配合することができる。

さらに、五環性トリテルペン類および／またはその生理的に許容される塩は、極めて微量の飲食物および経口美白剤等への配合で、通常必要とされる美白効果等を得ることができるので、コスト面でのメリットがあるとともに、配合比の面から他の成分を配合できる余裕が生じるので、その他の機能をさらに充実させる

ことができ、好ましい。

当然、五環性トリテルペン類および／またはその生理的に許容される塩の配合量を増やすことで、極めて優れた美白効果等を有する飲食物および経口美白剤の製造が、本発明により可能である。

本発明の飲食物および経口美白剤は、経口摂取することで、美白効果を発現する。

美白効果とは、紫外線暴露、ホルモンバランスの変化、遺伝的プログラム等の様々な要因により発生する皮膚の色黒やシミ、ソバカス、クマを改善あるいは防止する効果、肌を透明感のある美しいものにする、あるいは透明感のある美しい肌を保つ効果、肌のくすみを軽減しツヤ・張りを増す効果等を意図している。一般に、皮膚の色黒やシミ、ソバカス、クマは、紫外線による刺激やホルモンバランスの変化等によってメラノサイトが刺激され、そこで生合成されたメラニン色素が皮膚に沈着して発生するものと考えられている。したがって、メラニンの生成を抑えることができれば、皮膚の色黒やシミ、ソバカス、クマ、くすみ等を予防・改善することが可能である。この点において、本発明の飲食物および経口美白剤は、メラニン生成抑制機能を有する五環性トリテルペン類を含有するため、メラニン色素の生成を最小限に抑えることが期待できるため、非常に好ましい。すなわち、本発明の飲食物および経口美白剤は、摂取することによりその美白効果を発現するものであり、皮膚の色黒やシミ、ソバカス、クマ、くすみ等を改善あるいは防止し、透明感のある美しい肌を保つこと等に大きく寄与するものである。

飲食物としての美白効果は、例えば、五環性トリテルペン類を含有する飼料を動物に摂取させ、皮膚の色素沈着の改善度を指標として評価されることができる。

具体的には、褐色モルモットの背の半分を除毛し、該除毛した部分にUVランプを照射して2週間飼育した後、これらのモルモットを紫外線誘導によるメラニ

ン色素の沈着の程度に差が生じないように群分けし、低ビタミンC飼料に各種トリテルペン類を添加した試験食をそれぞれの群にて自由摂取させ、さらに4週間後の皮膚の色素沈着の程度についてコントロール群およびポジティブコントロール群と比較評価することができる。

この様な評価から、本発明における五環性トリテルペン類は、経口摂取することで、明らかに皮膚への色素沈着を早期改善し、目立たなくすることができるものであることがわかる。

ヒトにおける飲食物としての美白効果は、例えば、五環性トリテルペン類を含有する錠菓を作成し、これを実際に摂取した場合の、肌の色黒、シミ、ソバカス、クマ、くすみの改善度を指標として評価することができる。

具体的には、25～50才の女性30人を無作為に15人ずつの2区に分け、それぞれを対照食区および試験食区とし、試験食区の人には五環性トリテルペン類を含有する錠菓を、対照区の人には五環性トリテルペン類を含有していない同等の錠菓を、毎食（朝、昼、晩）と同時に試食してもらい、12週間後、各被験者に、肌の色黒、シミ、ソバカス、クマ、くすみの改善度について自己評価してもらい、美白効果について評価することができる。

この様な評価において、本発明の飲食物および経口美白剤は、五環性トリテルペン類を含有していない同等の飲食物と比較して、明らかに、肌の色黒、シミ、ソバカス、クマを防止し、肌のくすみを防止、改善して目立たなくすることができ、美しい肌とするものであることがわかる。

また、本発明は、五環性トリテルペン類およびそれらの生理的に許容される塩、またはそれらの誘導体から選ばれる1種または2種以上を含有する飲食物に関し、特に該五環性トリテルペン類等を皮膚の美白成分として含有する飲食物に関する。美白成分として含有するとは、皮膚の美白効果を有する程度含有すること、および、美白効果を生じさせることを期待して配合するということである。

本発明の飲食物において、五環性トリテルペン類およびそれらの生理的に許容される塩、またはそれらの誘導体の含量は特に制限されず、前述の通り、含有する五環性トリテルペン類の種類、飲食物の種類、摂取量、摂取の頻度、摂取する者の体重、性別等によって適宜調整すれば良く、特に制限されないが、例えば0.00001～50質量%、好ましくは0.0001～30質量%、さらに好ましくは0.001～20質量%、特に好ましくは0.01～15質量%、さらに特に好ましくは0.1～10質量%、さらに特に好ましくは0.5～10質量%、さらに特に好ましくは1～10質量%、及び最も好ましくは2～10質量%である。美白成分として含有する場合も同様であり、特に制限されない。

本発明の飲食物は、該五環性トリテルペン類等を含有するため、これらの持つ様々な効果を有するが、特に皮膚の美白効果を有することを特徴とする。飲食物であるため、容易に、かつ、継続的な摂取が可能であり、好適な効果が期待できる。

また本発明は、好ましくは、前記五環性トリテルペン類が一般式(I)で表されるオレアナン系トリテルペン類、一般式(II)で表されるウルサン系トリテルペン類、一般式(III)で表されるルバン系トリテルペン類から選ばれる1種または2種以上である飲食物に関する。これらは特に美白効果が強いいため好ましい。

前記オレアナン系トリテルペン類についてはマスリン酸、エリトロジオールが好ましく、特にマスリン酸である場合が好ましい。ウルサン系トリテルペン類については、ウルソール酸、ウバオールである場合が好ましい。ルバン系トリテルペン類については、ベツリン酸、ベツリンがである場合が好ましい。これらの含量は上述の通り特に制限されないが、例えば0.00001～50質量%、好ましくは0.0001～30質量%、さらに好ましくは0.001～20質量%、特に好ましくは0.01～15質量%、さらに好ましくは0.1～10質量%、

さらに特に好ましくは0.5～10質量%、さらに特に好ましくは1～10質量%、及び最も好ましくは2～10質量%である。美白成分として含有する場合も同様であり、特に制限されない。

また本発明の飲食物には、機能の向上、特に、美白効果の相乗的な向上、美白効果の補助、吸収性の向上等を目的として、その他の生理活性成分等を配合することができる。特に制限は無いが、例えば、相乗的な効果が期待できるその他の経口美白成分、間接的に美白効果への寄与があるとされる抗酸化成分、体内での吸収性を向上させ効果の効率を上げるための油性成分、栄養強化のための各種ビタミン類、ミネラル類、アミノ酸類等が挙げられる。

その他の経口美白成分としては、ビタミンCおよびその誘導体並びにそれらの塩、コウジ酸およびその誘導体、ハイドロキノンおよびその誘導体、プロアントシアニジン類、イソフラボノイドおよびその誘導体、タンニン類、システインやグルタチオン等のSH基製剤、コロイド硫黄、ある特定のアミノ酸配列を有するペプチド、胎盤抽出物、ユキノシタ抽出物、ヨクイニン抽出物、オウゴン抽出物、海藻抽出物、コムギ抽出物等が挙げられる。これらの経口美白成分のうち、特に好ましいものとしては、ビタミンC及びその誘導体並びにそれらの塩、プロアントシアニジン類、イソフラボノイドおよびその誘導体、タンニン類が挙げられる。これらの経口美白剤は、本発明における五環性トリテルペン類との相乗効果が期待できるため、好ましい。本発明の飲食物と併用する場合、これらの美白剤と本発明の飲食物とは、0:100～99.99:0.01（質量比）の範囲で使用するのが好ましい。胎盤抽出物及び植物抽出物を抽出液のまま用いる場合は乾燥固形分としてこの範囲であれば良い。この範囲であればより優れた美白効果を示す。

抗酸化成分としては、通常飲食物等に使用されているものであれば特に制限は無いが、例えば、ビタミンC及びその誘導体並びにそれらの塩、トコフェロール

やトコトリエノールおよびそれらの誘導体、ジブチルヒドロキシトルエン、ブチルヒドロキシアニソール、エチレンジアミン四酢酸二ナトリウム、エチレンジアミン四酢酸カルシウム二ナトリウム、没食子酸やエラグ酸等のタンニン類及びそれらの誘導体、亜硫酸ナトリウムや次亜硫酸ナトリウムや二硫化硫黄等の硫酸系化合物、 γ -オリザノール等のフェルラ酸誘導体、ルチン及びその誘導体、セサミン、エピセサミン、セサミノール、セサモリン、セサモール等のリグナン類およびそれらの配糖体、 β -カロチン等のカロテノイド類及びその誘導体、フラボン、カテキン、ケルセチン、イソケルセチン、ロイコアントシアニン、ゲニスチン、ゲニステイン、6''-O-アセチルゲニスチン、6''-O-マロニルゲニスチン、ダイズイン、ダイゼイン、6''-O-アセチルダイズイン、6''-O-マロニルダイズイン、グリシチン、グリシテイン、6''-O-アセチルグリシチン、6''-O-マロニルグリニチン、プエラリン、ケルセチン、ケンフェロー、ミロエステロール等のフラボノイド類、ユビキノンやビタミンK等のキノン類、スーパーオキシドディムスターゼ、カタラーゼ、グルタチオンペルオキシダーゼ等の酵素類、アオイ花抽出物、アスベルギルスステレウス抽出物、甘草油性抽出物、グローブ抽出物、グアヤク脂、生コーヒー豆抽出物、米ぬか油抽出物、カンナ抽出物、セージ抽出物、セリ抽出物、テンペ抽出物、菜種油抽出物、ビメンタ抽出物、ブルーベリー抽出物、プロボリス抽出物、ペパー抽出物、メラロイカ抽出物、ユーカリ抽出物、リンドウ抽出物、ソバ抽出物、アズキ抽出物、ローズマリー抽出物、オリーブ粕抽出物や大豆粕抽出物等の油粕抽出物、大豆胚芽抽出物、チアミン類及びその塩、リボフラビン、酢酸リボフラビン等のリボフラビン類、塩酸ピリドキシン、ピリドキシンジオクタノエート等のピリドキシン類、ニコチン酸アミド、ニコチン酸ベンジル等のニコチン酸類、ビリルビン、マンニトール、トリプトファン、ヒスチジン、ノルジヒドログアイアレチン酸等があげられる。これらの抗酸化剤は、間接的に美白効果があるとされており、また、本来の抗

酸化作用による皮膚への血行促進効果や抗老化効果等により、皮膚に対する総合的な相乗効果も期待できるため、好ましい。

油性成分としては、大豆油、菜種油、ゴマ油、オリーブ油等の植物油脂、ラード、牛脂、魚油等の動物油脂の他、特に制限は無いが、例えば、天然および化学反応や酵素反応により得られた、MCT、MLCT、ジグリセライド、モノグリセライドや、脂肪酸の構造を設計した構造油脂等が挙げられる。

栄養強化のための各種ビタミン類、ミネラル類、アミノ酸類等については、特に制限はないが、食品添加物公定書に定められるものが望ましい。

その他、本発明の飲食物には、通常の飲食物に使用されている原材料を配合・使用することができる。特に制限は無いが、例えば、みそ、醤油、ソース、ケチャップ、ブイヨン、焼肉のタレ、カレールー、シチューの素、スープの素、だしの素等の各種調味料、豚脂、牛脂、乳脂等の動物性油脂、鯨油、イワシ油、ニシン油等の海産物性油脂、大豆油、菜種油、綿実油、米油、コーン油、胡麻油、落花生油、ヒマワリ油、紅花油、椿油、オリーブ油、亜麻仁油、桐油、ヒマシ油、ヤシ油、パーム油、カカオ脂等の植物性油脂、キサントガム等の増粘剤、砂糖、グラニュー糖、乳糖、果糖、ブドウ糖、ソルビトール、ハチミツ等の甘味剤、MSG（モノソディウムグルタミン）等のうまみ調味料、米酢、リンゴ酢、酒糟酢等の食酢、クエン酸、リンゴ酸、乳酸、酒石酸等の酸味剤、安息香酸ナトリウム等の合成保存料、食塩、こしょう、フレーバー等が挙げられる。特にオリーブ油は、本発明におけるマスリン酸等を含有するため、非常に好ましい。

上記各成分は使用目的によって適宜設計、配合することができる。吸収性や作用効果の種類によって美白効果を相乗、補完することや使用形態として好ましい態様とすることができる。また、例えばイソフラボン類及びその誘導体は水溶性に優れ、概して油溶性物質である本発明における五環性トリテルペン類と同時に生体に作用させることで、チロシナーゼ阻害効果を含め、水及び脂質媒介性の様

々な代謝経路を経た、同時作用による効果が発揮され、その効果は相乗的になることが期待できる。さらには、当該発明における五環性トリテルペン類とイソフラボノイド等を同時に配合した美白用飲食物等はイソフラボノイドの抗酸化性やエストロゲン様作用等の生理活性が同時にかつ相乗的に活性化されることが期待できる。

本発明の飲食物について、下記に具体例を列記するが、本発明はこれらに制限されるものではない。本発明の飲食物とは、その形態等について特に制限はないが、例えば、通常の形態の他、流動食品、経腸栄養食品、健康食品、乳幼児食品等の形態をとることができる。具体的には、おかき、煎餅、おこし、饅頭、飴等の和菓子、クッキー、ビスケット、クラッカー、シリアル食品、パイ、カステラ、ドーナッツ、プリン、スポンジケーキ、ワッフル、バタークリーム、カスタードクリーム、シュークリーム、チョコレート、チョコレート菓子、キャラメル、キャンデー、キューインガム、ゼリー、ホットケーキ、パン、菓子パン等の各種洋菓子、ポテトチップ等のスナック菓子、アイスクリーム、アイスキャンデー、シャーベット等の氷菓、乳酸飲料、乳酸菌飲料、濃厚乳性飲料、果汁飲料、果肉飲料、機能性飲料、炭酸飲料等の清涼飲料水、緑茶、紅茶、コーヒー、ココア等の嗜好品及びこれらの飲料、日本酒、ワイン、ブランディー、ウイスキー、薬用酒などの酒類、牛乳、発酵乳、加工乳、チーズ等の乳製品、豆乳、豆腐等の大豆加工食品、ジャム、果実のシロップ漬、フラワーペースト、ピーナツペースト、フルーツペースト等のペースト類、漬物類、うどんの麺、パスタ等の穀物製品類、ハム、ソーセージ、ベーコン、ドライソーセイジ、ビーフジャーキー、ハンバーグ等の畜肉製品類、魚肉ハム、魚肉ソーセージ、かまぼこ、ちくわ、はんぺん等の魚貝類製品、魚、貝等の干物、鰹、鯖、鰺等の各種節、ウニ、イカ等の塩辛、スルメ、魚等のみりん干、鮭等の燻製品、のり、小魚、貝、山菜、椎茸、昆布等の佃煮、カレー、シチュー等のレトルト食品、みそ、醤油、ソース、ケチャッ

プ、ブイヨン、焼肉のタレ、カレールー、シチューの素、スープの素、だしの素等の各種調味料、米飯類、調合油脂やマーガリン、ショートニング、マヨネーズ、ドレッシング等の油脂加工品や、調合油脂を含有する各種レンジ及び冷凍食品等が挙げられる。特に、継続的な摂取という面からは、米飯や各種調味料や、調合油脂やマーガリン、ショートニング、マヨネーズ、ドレッシング等の油脂加工品が好ましいといえる。また、形状・性状も特に制限されず、固体状、半固体状、ゲル状、液体状、粉末状等いずれでもよい。

本発明の飲食物における五環性トリテルペン類は、元来、概して油溶性の物質であるので、溶解性の面からも本発明の飲食物として油脂や油脂加工食品等は好ましい。この様な油脂として、特に制限はないが、例えば、天然あるいは人工的に得た五環性トリテルペン類を通常の油脂に溶かし込んで含有させた調合油脂が挙げられ、また、植物種子の圧搾・抽出条件を調整し種子中の五環性トリテルペン類を圧搾・抽出油に高濃度に含有させた調合油脂や、精製条件を調整することで油中に存在する五環性トリテルペン類を残存させた調合油脂等が挙げられる。また、該五環性トリテルペン類高含有調合油脂と他の油脂を混合することもでき、この場合、該他の油脂に含まれる微量成分の生理活性効果との相乗効果を期待することができる。

五環性トリテルペンは油糧原料である植物からも得られることから、製造の点からも調合油脂は好ましいといえ、更にこの調合油脂の加工品であるマーガリン、ショートニング、マヨネーズ、ドレッシング等の油脂加工品は好ましいといえる。

同様に、本発明の上記調合油脂等を使用した製品も良好である。ここで、使用とは原料として使用することと、揚げ物や炒め物等に使用するいわゆる調合油脂としての使用の双方を示す。

ここで、五環性トリテルペンの飲食物への使用に関して特に制限は無いが、油

系の飲食物に対しては、五環性トリテルペン類、あるいはアルコールエステル基を有する誘導体、脂肪酸エステル基を有する誘導体、アルコキシ基を有する誘導体、アルコキシメチル基を有する誘導体が好ましい。これらは、比較的油性であるため、好適に油性の飲食物へ適用することができる。また当然、五環性トリテルペン類の生理的に許容される塩あるいは配糖体を配合することも可能であるが、この場合には、乳化剤を用いることが好ましい。

また、概して、水系の飲食物に対しては、五環性トリテルペン類の生理的に許容された塩、あるいは配糖体が好ましい。これらは、比較的水溶性であるため、好適に水系の飲食物へ適用することができる。また当然、その他の五環性トリテルペン類あるいはその誘導体を配合することも可能であるが、この場合には、乳化剤を用いることが好ましい。

本発明の飲食物を飲食することで、皮膚の美白効果を有する五環性トリテルペン類およびそれらの生理的に許容される塩、またはそれらの誘導体を体内に吸収することにより効果を奏する。飲食物という形態であるため、化粧品のような労力も必要なく、継続的に摂取することができるため好ましい。

本発明は、五環性トリテルペン類およびそれらの生理的に許容される塩、またはそれらの誘導体からなる群から選ばれる1種または2種以上を有効成分とする経口美白剤に関する。

前記五環性トリテルペン類が一般式 (I) で表されるオレアナン系トリテルペン類、一般式 (II) で表されるウルサン系トリテルペン類、一般式 (III) で表されるルパン系トリテルペン類からなる群から選ばれる1種または2種以上である経口美白剤に関する。前記オレアナン系トリテルペン類についてはマスリン酸、エリトロジオールが好ましく、特にマスリン酸である場合が好ましい。ウルサン系トリテルペン類については、ウルソール酸、ウバオールである場合が好ましい。ルパン系トリテルペン類については、ベツリン酸、ベツリンがである場

合が好ましい。

本発明の経口美白剤は、メラニン生成抑制効果を有し、特に肌の色黒、シミ、ソバカス、クマ、くすみ等に対する予防剤および／または治療剤として使用するものである。予防剤としての使用とは、メラニンの生成を抑制し、肌の黒化、シミ、ソバカス、クマ、くすみ等が発生しないようにすることを目的として使用することを示す。治療剤としての使用とは、それ以上のメラニンの生成抑制、あるいは、生成したメラニンの速やかな分解等により、総メラニン量を減少させ、発生した肌の色黒、シミ、ソバカス、クマ、くすみ等を消し去る、あるいは、目立たなくすることを目的として使用することを示す。

本発明の経口美白剤は、かかる五環性トリテルペン類およびそれらの生理的に許容される塩、またはそれらの誘導体を錠剤、散剤、カプセル剤、顆粒剤、丸剤等の固形製剤、または水剤、懸濁剤、乳剤等の液剤等に製剤化して得られる。具体的には、素錠、糖衣錠、コーティング錠、腸溶錠、チュアブル錠、バッカル錠、舌下錠、トローチ錠、付着錠などの錠剤；散剤；硬カプセル剤、軟カプセル剤などのカプセル剤；コーティングした物、丸剤、トローチ剤、液剤、またはこれらの製剤学的に許容され得る徐放化製剤などの顆粒剤、内用水剤、振とう合剤、懸濁剤、乳剤、シロップ剤、ドライシロップ剤、エリキシル剤、浸剤、煎剤、リモナーデ剤などの液剤などの形態で提供されるが、これらの形態に特に限定されない。製剤化にあたっては、経口投与剤に一般に用いられる、賦形剤、結合剤、崩壊剤、滑沢剤、コーティング剤、基剤、懸濁化剤、乳化剤、保湿剤、保存剤、安定剤、界面活性剤、矯味剤等を添加し、常法にしたがって製造することができる。このうち、素錠、糖衣錠、コーティング錠、腸溶錠、チュアブル錠、散剤、カプセル剤、顆粒剤が好ましい。

また本発明の経口美白剤には、機能の向上、特に、美白効果の相乗的な向上、美白効果の補助、吸収性の向上等を目的として、その他の生理活性成分等と組み

合わせて用いることができる。特に制限は無いが、例えば、相乗的な効果が期待できるその他の経口美白剤、間接的に美白効果への寄与があるとされる抗酸化剤、体内での吸収性を向上させ効果の効率を上げるための油性成分、栄養強化のための各種ビタミン類、ミネラル類、アミノ酸類等が挙げられる。

その他の経口美白成分としては、ビタミンCおよびその誘導体並びにそれらの塩、コウジ酸およびその誘導体、ハイドロキノンおよびその誘導体、プロアントシアニジン類、イソフラボノイドおよびその誘導体、タンニン類、システインやグルタチオン等のSH基製剤、コロイド硫黄、ある特定のアミノ酸配列を有するペプチド、胎盤抽出物、ユキノシタ抽出物、ヨクイニン抽出物、オウゴン抽出物、海藻抽出物、コムギ抽出物等が挙げられる。これらの経口美白成分のうち、特に好ましいものとしては、ビタミンC及びその誘導体並びにそれらの塩、プロアントシアニジン類、イソフラボノイドおよびその誘導体、タンニン類が挙げられる。これらの経口美白剤は、本発明における五環性トリテルペン類との相乗効果が期待できるため、好ましい。本発明の経口美白剤と併用する場合、これらの美白剤と本発明の経口美白剤とは、0 : 100 ~ 99.99 : 0.01 (質量比) の範囲で使用するのが好ましい。胎盤抽出物及び植物抽出物を抽出液のまま用いる場合は乾燥固形分としてこの範囲であれば良い。この範囲であればより優れた美白効果を示す。

抗酸化成分としては、通常飲食物等に使用されているものであれば特に制限は無いが、例えば、ビタミンC及びその誘導体並びにそれらの塩、トコフェロールやトコトリエノールおよびそれらの誘導体、ジブチルヒドロキシトルエン、ブチルヒドロキシアニソール、エチレンジアミン四酢酸二ナトリウム、エチレンジアミン四酢酸カルシウム二ナトリウム、没食子酸やエラグ酸等のタンニン類及びそれらの誘導体、亜硫酸ナトリウムや次亜硫酸ナトリウムや二硫化硫黄等の硫酸系化合物、γ-オリザノール等のフェルラ酸誘導体、ルチン及びその誘導体、セサ

ミン、エピセサミン、セサミノール、セサモリン、セサモール等のリグナン類およびそれらの配糖体、 β -カロチン等のカロテノイド類及びその誘導体、フラボン、カテキン、ケルセチン、イソケルセチン、ロイコアントシアニジン、ゲニスチン、ゲニステイン、6''-O-アセチルゲニスチン、6''-O-マロニルゲニスチン、ダイズイン、ダイゼイン、6''-O-アセチルダイズイン、6''-O-マロニルダイズイン、グリシチン、グリシテイン、6''-O-アセチルグリシチン、6''-O-マロニルグリニチン、プエラリン、ケルセチン、ケンフェロー、ミロエステロール等のフラボノイド類、ユビキノンやビタミンK等のキノン類、スーパーオキシドディムスターゼ、カタラーゼ、グルタチオンペルオキシダーゼ等の酵素類、アオイ花抽出物、アスベルギルステレウス抽出物、甘草油性抽出物、グローブ抽出物、グアヤク脂、生コーヒー豆抽出物、米ぬか油抽出物、カンナ抽出物、セージ抽出物、セリ抽出物、テンペ抽出物、菜種油抽出物、ピメンタ抽出物、ブルーベリー抽出物、プロボリス抽出物、ペパー抽出物、メラロイカ抽出物、ユーカリ抽出物、リンドウ抽出物、ソバ抽出物、アズキ抽出物、ローズマリー抽出物、オリーブ粕抽出物や大豆粕抽出物等の油粕抽出物、大豆胚芽抽出物、チアミン類及びその塩、リボフラビン、酢酸リボフラビン等のリボフラビン類、塩酸ピリドキシン、ピリドキシンジオクタノエート等のピリドキシン類、ニコチン酸アミド、ニコチン酸ベンジル等のニコチン酸類、ビリルビン、マンニトール、トリプトファン、ヒスチジン、ノルジヒドログアイアレチン酸等があげられる。これらの抗酸化剤は、間接的に美白効果があるとされており、また、本来の抗酸化作用による皮膚への血行促進効果や抗老化効果等により、皮膚に対する総合的な相乗効果も期待できるため、好ましい。

油性成分としては、大豆油、菜種油、ゴマ油、オリーブ油等の植物油脂、ラード、牛脂、魚油等の動物油脂の他、特に制限は無いが、例えば、天然および化学反応や酵素反応により得られた、MCT、MLCT、ジグリセライド、モノグリセ

ライドや、脂肪酸の構造を設計した構造油脂等が挙げられる。

栄養強化のための各種ビタミン類、ミネラル類、アミノ酸類等については、特に制限はないが、食品添加物公定書に定められるものが望ましい。

上記各成分は使用目的によって適宜設計、配合することができる。吸収性や作用効果の種類によって美白効果を相乗、補完することや使用形態として好ましい態様とすることができる。また、例えばイソフラボン類及びその誘導体は水溶性に優れ、概して油溶性物質である本発明における五環性トリテルペン類と同時に生体に作用させることで、チロシナーゼ阻害効果を含め、水及び脂質媒介性の様々な代謝経路を経た、同時作用による効果が発揮され、その効果は相乗的になることが期待できる。さらには、当該発明における五環性トリテルペン類とイソフラボノイド等を同時に配合した経口美白剤等はイソフラボノイドの抗酸化性やエストロゲン様作用等の生理活性が同時にかつ相乗的に活性化されることが期待できる。

本発明の経口美白剤は上述したような美白効果を有する。すなわち、本発明の経口美白剤を直接または間接的に摂取することで、その美白効果を享受することができる。さらには、継続的な摂取をすることで、より好適な効果を得ることができる。有効成分として含有するとは、その効果を有する程度の量を含有するということであるが、本発明の経口美白剤における五環性トリテルペン類およびそれらの生理的に許容される塩、またはそれらの誘導体の配合量は、一概には規定されず、トリテルペン類の種類、予防か改善かという使用の目的や使用する期間、量、使用対象の年齢、性別、体重、直接経口摂取するのか、原料として配合するのか等を踏まえ、必要とする効果の強さに応じて適宜決めればよい。以下に限定されないが、例えば、0.00001質量%以上、好ましくは0.0001質量%以上、より好ましくは0.001質量%～99.9質量%、さらに好ましくは0.001質量%～99.99質量%、さらに好ましくは0.01～99.9

質量%、さらに特に好ましくは0.01~99.99質量%、さらに特に好ましくは0.1~99.9質量%、さらに特に好ましくは0.1~99.99質量%、さらに特に好ましくは1~99.99質量%、さらに特に好ましくは2~99.99質量%、最も好ましくは3~99.99質量%である。含量が高いほど効果が強いが直接経口摂取する場合には人体への影響を考慮し、含量を調整することが必要であり、原料として使用する場合には比較的高濃度である場合が好適である。

マスリン酸、エリトロジオール、ウバオール、ベツリン酸、ベツリンおよび／またはその生理的に許容される塩、またはそれらの誘導体を経口美白剤原料として使用する場合、好ましくは0.1質量%以上、より好ましくは0.1~99.99質量%、さらに好ましくは1~99.99質量%、さらに好ましくは2~99.99質量%、さらに好ましくは10~99.99質量%、さらに好ましくは30~99.99質量%、さらに好ましくは50~99.99質量%、さらに好ましくは70~99.99質量%、80~99.99質量%、さらに好ましくは90~99.99質量%含有することができる。

また、本発明の飲食物、経口美白剤の五環性トリテルペン類およびそれらの生理的に許容される塩、またはそれらの誘導体を摂取することにより、好適に美白効果を得るための所用量は、摂取の形態、対象者の性別、体重、体調等により異なり、特に制限されないが、例えば、0.0001g/日以上、好ましくは0.001g/日以上、さらに好ましくは0.01g/日以上、特に好ましくは0.1g/日以上、さらに特に好ましくは0.5g/日以上、さらに特に好ましくは1g/日以上、及び最も好ましくは2g/日以上である。

本発明の経口美白剤は、五環性トリテルペン類を含有することを特徴とし、その用途は任意であるが、例えば、医薬品、医薬部外品等の広い分野で用いることができる。この時、本発明の経口美白剤の配合量は、用途、投与形態、投与対象

の種、年齢、性別、体重、症状の程度、健康状態などの条件により異なるので、一概に規定されないが、当然、肌の色黒やシミ、ソバカス、クマ、くすみ、くま等の予防および／または治療に効果を有する量である。

上述の通り、本発明の経口美白剤を原料として飲食物に配合することで、皮膚の美白効果を有する飲食物を得ることができる。本発明の経口美白剤が適用される飲食物としては上述の通りである。経口美白剤の含量は経口美白剤の効果の強さや、得たい美白効果に応じて配合すれば良い。五環性トリテルペン類およびそれらの生理的に許容される塩、またはそれらの誘導体からなる群から選ばれる1種または2種以上の飲食物における含量を、前述の飲食物における含量を指標として調整すれば良い。

本発明の経口美白剤が適用される医薬品、医薬部外品、美容・健康用品等としては、剤形は特に限定されず、例えば錠剤、顆粒剤、カプセル剤、水薬等の内服剤等が挙げられる。これらの医薬品は、生理的に認められるベヒクル、担体、賦形剤、結合剤、安定剤、香味剤等と共に要求される単位用量形態をとりうる。例えば、錠剤、カプセル剤のための組成物は、トラガント、アラビアゴム、ゼラチン、ヒドロキシプロピルセルロース及びカルボキシメチルセルロースカルシウム等の結合剤、結晶セルロース、微結晶セルロース、糖類（乳糖、白糖、ブドウ糖等）及びデンプン（トウモロコシ、バレイショ、コムギ）等の賦形剤、ゼラチン化澱粉、アルギン酸等の膨化剤、ステアリン酸マグネシウム等の滑沢剤、ショ糖、乳糖、サッカリンのような甘味剤、ペパーミント、アカモノ油、チェリーのような香味剤等を共に混和し、通常の方法によって処方することができる。

本発明の経口美白剤は、そのまま経口摂取することもでき、原料として飲食物、医薬品等の経口摂取するものに配合することもできる。

本発明は、オレアナン系トリテルペン類のマスリン酸、エリトロジオール、ウルサン系トリテルペン類のウルソール酸、ウバオール、ルパン系トリテルペン類

のベツリン酸、ベツリンおよびそれらの生理的に許容される塩、またはそれらの誘導体の1種または2種以上を経口美白剤として使用する方法に関するが、この使用の意味は上述の通り、特に肌の色黒、シミ、ソバカス、クマ、くすみ等に対する予防剤および／または治療剤として使用するものであり、原料としての使用と、経口剤としての直接の使用の双方を含む。

本発明は五環性トリテルペン類およびそれらの生理的に許容される塩、またはそれらの誘導体を含有してなる飲食物および経口美白剤に関する。これらの五環性トリテルペン類は、特に、皮膚に対する美白効果に優れているため、本発明の飲食物、経口美白剤により、時間や労力等の負担を必要とせず、簡易に、かつ、継続的に皮膚に対する美白効果を好適に享受することができ、好ましい。また、本発明における五環性トリテルペン類は、天然植物から得ることができるため、日常的な使用において安心して使用することができ、また、使用者に対して、精神的な爽快感を与えるため、好ましい。

実施例

次に、実施例を挙げ、本発明をさらに説明するが、本発明はこれらの実施例に限定されるものではない。

実施例に使用した五環性トリテルペンとして、エリトロジオール（フナコシ社製）、ウルソール酸（和光純薬社製）、ウバオール（フナコシ社製）、ベツリン酸（フナコシ社製）、ベツリン（フナコシ社製）については、試薬として購入した。HPLCグレードのものはそのまま用い、そうでないものは、沸点まで加熱したエタノールに飽和になるまで溶解した後、冷却して再結晶させたものを濾過、乾固して用いた。マスリン酸については、以下に実例を挙げて説明するが、オリーブ植物から抽出、精製し、純度95%であることを確認したものを用いた。

<製造例1>

国内産のオリーブ (*Olea europaea* L.) の乾燥果実 (種子を含む) 500 g を破碎し、3 L のヘキサンを加え3時間抽出した。これを4度繰り返した脱脂果実 (脱脂粕) について、種子を除去した後、粉碎し、再度5倍量のヘキサンで3時間抽出することで、完全に油分を除去した脱脂粕 229 g を得た。この脱脂粕に10倍量のエタノール含量が60質量%の含水エタノール水溶液を加え、室温で激しく攪拌しながら3時間抽出した。全量をろ過後、ろ液を濃縮乾固して抽出物 112.7 g を得た。

この抽出物 100 g に、水 2 L を加え、室温で1時間、激しく攪拌した。全量を遠心分離で処理した後、上澄みはデカンテーションにより除去し、残った沈殿を乾燥して濃縮物 10.0 g を得た。

次にこの濃縮物を、約40倍量 (400 g) のシリカゲルを充填したカラムを用いたシリカゲルカラムクロマトグラフィーで分画した。まず、充填したゲルの10倍量 (4000 mL) のヘキサン：酢酸エチル=3：1の溶離液で雑多な不要分を溶出させた後、さらに2.5倍量 (1000 mL) のヘキサン：酢酸エチル=1：1の溶離液で雑多な不要分を溶出させた。続いて充填したゲルの10倍量 (4000 mL) のヘキサン：酢酸エチル=1：1の溶離液で目的とするマスリン酸を溶出させて、粗マスリン酸画分を得た。この画分からヘキサンおよび酢酸エチルを除去後、真空乾燥し粗マスリン酸分画物を 1.96 g 得た。

さらにこの粗マスリン酸分画物を、約30倍量 (60 g) のオクタデシルシリカゲルを充填したカラムを用いたODSカラムクロマトグラフィーで精製した。まず、充填したゲルの10倍量 (600 mL) のメタノール：水=8：2の溶離液で雑多な不要分を溶出させた。続いて充填したゲルの30倍量 (1800 mL) のメタノール：水=8：2の溶離液で目的とするマスリン酸を溶出させて、精製マスリン酸画分を得た。この画分からメタノールを除去後、真空乾燥し精製マスリン酸 1 を 1.51 g 得た。

ここで、NMR、MS等の解析から、この精製マスリン酸1は、その一部がナトリウム塩およびカリウム塩の状態で、残りの大部分が遊離酸の状態であることを確認した。また、これらの純度をGCで測定し、マスリン酸としての純度が95%以上であることを確認した。

<製造例2>

イタリア産のオリーブ (*Olea europaea* L.) を搾油し得られた搾油残渣 (搾油粕) 1 kg に、10倍量のエタノール含量が65質量%の含水エタノール水溶液を加え、室温で激しく攪拌しながら3時間抽出した。全量をろ過後、ろ液を濃縮乾固し抽出物を20.2 g 得た。

この抽出物に、n-ブタノール1 L、水1 Lを加えて10分間攪拌した後、n-ブタノール相と水相に分けた。n-ブタノール相のn-ブタノールを除去後、真空乾燥し濃縮物を13.3 g 得た。

次にこの濃縮物を、約40倍量 (500 g) のシリカゲルを充填したカラムを用いたシリカゲルカラムクロマトグラフィーで分画した。まず、充填したシリカゲルの10倍量 (5000 mL) のヘキサン：酢酸エチル=3：1の溶離液で雑多な不要分を溶出させた後、さらに2.5倍量 (1250 mL) のヘキサン：酢酸エチル=1：1の溶離液で雑多な不要分を溶出させた。続いて充填したシリカゲルの10倍量 (5000 mL) のヘキサン：酢酸エチル=1：1の溶離液で目的とするマスリン酸を溶出させて、粗マスリン酸画分を得た。この画分からヘキサンおよび酢酸エチルを除去後、真空乾燥し粗マスリン酸分画物を2.66 g 得た。

さらにこの粗マスリン酸分画物を、約30倍量 (80 g) のオクタデシルシリカゲルを充填したカラムを用いたODSカラムクロマトグラフィーで精製した。まず、充填したゲルの10倍量 (800 mL) のメタノール：水=8：2の溶離液で雑多な不要分を溶出させた。続いて充填したゲルの30倍量 (2400 mL

) のメタノール：水＝8：2の溶離液で目的とするマスリン酸を溶出させて、精製マスリン酸画分を得た。この画分からメタノールを除去後、真空乾燥し精製マスリン酸2を2.06 g得た。

ここで、NMR、MS等の解析から、この精製マスリン酸2は、その一部が遊離酸の状態、残りの大部分がナトリウムやカリウム等の塩の状態であることを確認した。また、これらの純度をGCで測定し、マスリン酸としての純度が97%以上であることを確認した。

<製造例3>

オリーブ油製造工程で得られるイタリア産のオリーブの抽出残渣（搾油残渣をさらに抽出工程で処理した脱脂粕）1 kgに、10倍量のエタノールを加え、55℃に加温して激しく攪拌しながら3時間抽出した。全量をろ過後、ろ液を濃縮乾固して、抽出物35 gを得た。

次にこの抽出物を、約40倍量（1400 g）のシリカゲルを充填したカラムを用いたシリカゲルカラムクロマトグラフィーに供した。まず、充填したシリカゲルの約10倍量（14 L）のヘキサン：酢酸エチル＝3：1の溶離液で、雑多な不要分を溶出させた後、さらに2.5倍量（3500 mL）のヘキサン：酢酸エチル＝1：1の溶離液で、雑多な不要分を溶出させ、さらに、充填したシリカゲルの10倍量（14 L）のヘキサン：酢酸エチル＝1：1の溶離液で、目的とするマスリン酸を溶出させて、粗マスリン酸画分を得た。この画分からヘキサンおよび酢酸エチルを除去後、真空乾燥し粗マスリン酸分画物5.90 gを得た。

さらにこの粗マスリン酸分画物を焼く30倍量（180 g）のオクタデシルシリカゲルを充填したカラムを用いたODSカラムクロマトグラフィーで精製した。まず、充填したゲルの10倍量（1800 mL）のメタノール：水＝8：2の溶離液で雑多な不要分を溶出させた。続いて充填したゲルの30倍量（5400 mL）のメタノール：水＝8：2の溶離液で目的とするマスリン酸を溶出させて、精製マスリン酸画分を得た。この画分からメタノールおよび水を除去後、真空乾燥し精製マスリン酸3を5.36 g得た。

ここで、NMR、MS等の解析から、この精製マスリン酸3は、この精製マスリン酸1は、その一部がナトリウム塩およびカリウム塩の状態で、残りの大部分が遊離酸の状態であることを確認した。また、これらの純度をGCで測定し、マスリン酸としての純度が97%以上であることを確認した。

五環性トリテルベン類の誘導体は、以下のようにして得た。

<合成例1> マスリン酸エチル

マスリン酸4.5gとトリエチルアミン1.0gをクロロホルム50mLに溶解し、塩化チオニル1.1gをクロロホルム10mLに溶解したものを、氷冷下、滴下しながら、1時間攪拌した。続いて、エタノール3.2gを加え、トリエチルアミン1.0gをクロロホルム10mLに溶解したものを氷冷下、滴下しながら、3時間攪拌した。反応終了後、クロロホルム溶解分を抽出し、クロロホルムを溜去して得た粗反応物を、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、マスリン酸エチルエステルを3.5g得た。

<合成例2> 2,3-O-ジアセチルマスリン酸

マスリン酸2.0gをピリジン100mLに溶解し、無水酢酸50mLを加え、一晩攪拌した。ピリジン及び無水酢酸を溜去した後、残留物をエーテルに溶かし、このエーテル相を1N塩酸水溶液で一回、飽和炭酸水素ナトリウム溶液で一回、純水で3回洗浄した後、硫酸マグネシウムを加えて一晩放置した。濾過により硫酸マグネシウムを除去し、エーテルを溜去して得た粗反応物を、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、2,3-O-ジアセチルマスリン酸を2.2g得た。

<合成例3> 2,3-O-ジトリエチルシリルマスリン酸トリエチルシリルエステル

マスリン酸1.0gを無水ジメチルフォルムアミド200mLに溶解し、イミダゾール144.0mgおよびトリエチルシリルクロライド350μLを0℃で

加え、密栓して2時間攪拌した。ジメチルフォルムアミドを溜去した後、残留物をエーテルに溶かし、このエーテル相を1 N塩酸水溶液で一回、飽和炭酸水素ナトリウム溶液で一回、純水で3回洗浄した後、硫酸マグネシウムを加えて一晩放置した。濾過により硫酸マグネシウムを除去し、エーテルを溜去して得た粗反応物を、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、2, 3-O-ジトリエチルシリルーマスリン酸トリエチルシリルエステルを1.5 g得た。

<合成例4> 2, 3-O-ジステアロイルーマスリン酸エチル

合成例1で得たマスリン酸エチル1.0 gを無水トルエン50 mLに溶解し、トリエチルアミン5.0 gを加え、さらにステアリン酸クロライド6.0 gを氷冷下で徐々に添加しながら、1時間攪拌し、徐々に室温に戻しながら9時間攪拌した。1 N塩酸水溶液を適量加え、エーテルで抽出し、エーテル相はさらに飽和炭酸水素ナトリウム溶液で一回、純水で3回洗浄した後、硫酸マグネシウムを加えて一晩放置した。濾過により硫酸マグネシウムを除去し、エーテルを溜去して得た粗反応物を、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、2, 3-O-ジステアロイルーマスリン酸エチルを1.2 g得た。

<合成例5> 3, 28-O-ジアセチル－エリトロジオール

エリトロジオール5.0 gをピリジン250 mLに溶解し、無水酢酸100 mLを加え、一晩攪拌した。ピリジン及び無水酢酸を溜去した後、残留物をエーテルに溶かし、このエーテル相を1 N塩酸水溶液で一回、飽和炭酸水素ナトリウム溶液で一回、純水で3回洗浄した後、硫酸マグネシウムを加えて一晩放置した。濾過により硫酸マグネシウムを除去し、エーテルを溜去して得た粗反応物を、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、3, 28-O-ジアセチル－エリトロジオールを5.4 g得た。

<合成例6> ウルソール酸エチル

ウルソール酸5.0 gとトリエチルアミン1.1 gをクロロホルム50 mLに

溶解し、塩化チオニル 1.2 g をクロロホルム 10 mL に溶解したものを、氷冷下、滴下しながら、1 時間攪拌した。続いて、エタノール 3.5 g を加え、トリエチルアミン 1.1 g をクロロホルム 10 mL に溶解したものを氷冷下、滴下しながら、3 時間攪拌した。反応終了後、クロロホルム溶解分を抽出し、クロロホルムを溜去して得た粗反応物を、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、ウルソール酸エチルエステルを 3.8 g 得た。

<合成例 7> 3, 28-0-ジアセチルーウバオール

ウバオール 5.0 g をピリジン 250 mL に溶解し、無水酢酸 100 mL を加え、一晩攪拌した。ピリジン及び無水酢酸を溜去した後、残留物をエーテルに溶かし、このエーテル相を 1 N 塩酸水溶液で一回、飽和炭酸水素ナトリウム溶液で一回、純水で 3 回洗浄した後、硫酸マグネシウムを加えて一晩放置した。濾過により硫酸マグネシウムを除去し、エーテルを溜去して得た粗反応物を、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、3, 28-0-ジアセチルーウバオールを 5.4 g 得た。

<合成例 8> ベツリン酸エチル

ベツリン酸 5.0 g とトリエチルアミン 1.1 g をクロロホルム 50 mL に溶解し、塩化チオニル 1.2 g をクロロホルム 10 mL に溶解したものを、氷冷下、滴下しながら、1 時間攪拌した。続いて、エタノール 3.5 g を加え、トリエチルアミン 1.1 g をクロロホルム 10 mL に溶解したものを氷冷下、滴下しながら、3 時間攪拌した。反応終了後、クロロホルム溶解分を抽出し、クロロホルムを溜去して得た粗反応物を、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、ベツリン酸エチルエステルを 3.8 g 得た。

<合成例 9>

3, 28-0-ジアセチルーベツリン

ベツリン 5.0 g をピリジン 250 mL に溶解し、無水酢酸 100 mL を加え

、一晚攪拌した。ビリジン及び無水酢酸を溜去した後、残留物をエーテルに溶かし、このエーテル相を1 N塩酸水溶液で一回、飽和炭酸水素ナトリウム溶液で一回、純水で3回洗浄した後、硫酸マグネシウムを加えて一晚放置した。濾過により硫酸マグネシウムを除去し、エーテルを溜去して得た粗反応物を、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、3, 28-O-ジエチルセチルベツリンを5.4 g得た。

実施例1

<メラニン生成抑制機能の評価>

6穴プレートに培地を2 ml/well取り、B-16メラノーマ細胞を所定量播種し、37℃、二酸化炭素濃度5%にて静置、培養した。翌日、所定濃度になるように検体試料（五環性トリテルペン類）調製液を添加混和し、培養を継続した。培養5日目に培地を交換し、再度検体試料調製液を添加した。翌日、培地を除き、細胞を回収しPBS（リン酸緩衝生理食塩水）で洗浄後、細胞の白色化度により評価した。なお、メラニン生成抑制機能の評価は、検体試料調製液の代わりに、既にその効果が分かっているビタミンCリン酸マグネシウムを450 ppm（ポジティブコントロール）添加時の白色化度、および、検体試料無添加時（コントロール）での白色化度と比較して、以下の基準で評価した。

細胞の白色化度の評価基準は、以下に示す通りである。

（評価基準）

<評価>	<内 容>
++	ポジティブコントロールより白くなった
+	ポジティブコントロールと同程度に白くなった
±	ポジティブコントロール程ではないが、 コントロールより白くなった
-	コントロールと同程度

上記方法によってメラニン生成抑制機能を評価した。その結果を表 1 に示す

表 1 <メラニン生成抑制評価結果>

		濃度 (ppm)											
		2	4	6	8	10	15	25	50	100	200	300	450
基準品	ビタミンCリン酸マグネシウム塩												
本発明品	精製マスリン酸1	±	+	++	++	++	—	—	—	—	±	±	+
	精製マスリン酸2	±	+	++	++	++							
	精製マスリン酸3	±	+	++	++	++							
	エリトロジオール	±		±		±		+	+				
	ウルソール酸	±	+	++	++	++							
	ウバオール	—		—		+		+	+				
	ベツリン酸	—		±		+		+	+				
	ベツリン	—		±		±		+	+				
	合成例1の化合物	±	+	++	++	++							
	合成例2の化合物	±	±	+	++	++	++						
	合成例3の化合物	—		±		+		+	+				
	合成例4の化合物	±	±	+	++	++	++						
	合成例5の化合物	—		±		±		+	+				
	合成例6の化合物	±	+	++	++	++							
	合成例7の化合物	—		—		±		+	+				
	合成例8の化合物	—		±		±		+	+				
	合成例9の化合物	—		—		±		±	+				
比較品	コウジ酸					—	—	—	±	±	+	++	++

※ 基準はビタミンCリン酸マグネシウム塩 450 ppm 添加時の白色化度

表 1 から、五環性トリテルペン類およびそれらの生理的に許容される塩、またはそれらの誘導体のメラニン生成抑制機能を、ポジティブコントロールである添加濃度 450 ppm のビタミンCリン酸マグネシウムの場合とそれぞれ比較したところ、いずれも明らかにビタミンCリン酸マグネシウムの数十から数百倍のメラニン生成抑制機能を有することが分かった。例えば、遊離のマスリン酸（精製マスリン酸 1）では、ビタミンCリン酸マグネシウムの添加濃度 450 ppm の場合と比較すると、同程度の白色化度を示す添加濃度は 4 ppm であることから、遊離のマスリン酸（精製マスリン酸 1、精製マスリン酸 3）はビタミンCリン酸マグネシウムの約 110 倍のメラニン生成抑制機能を有することが分かった。同様に添加濃度 450 ppm のビタミンCリン酸マグネシウムを基準とすると、マスリン酸の塩（精製マスリン酸 2）では約 110 倍、エリトロジオールでは約 20 倍、ウルソール酸では約 110 倍、ウバオールでは約 40 倍、ベツリン酸では約 40 倍、ベツリンでは約 20 倍、マスリン酸エチルエステルでは約 110 倍

、アセチル化マスリン酸では約75倍、トリエチルシリル化マスリン酸では約40倍、ステアロイル化マスリン酸エチルでは約75倍、アセチル化エリトロジオールでは約20倍、ウルソール酸エチルエステルでは約110倍、アセチル化ウバオールでは約20倍、ベツリン酸エチルでは約20倍、アセチル化ベツリンでは約10倍のメラニン生成抑制機能を有することが分かった。

同様に表1から、従来から広く用いられていたコウジ酸と比較しても、五環性トリテルペン類およびそれらの生理的に許容される塩、またはそれらの誘導体の美白効果は優れていた。

以上より、五環性トリテルペン類およびそれらの生理的に許容される塩、またはそれらの誘導体が、既存の経口美白剤として広く用いられているビタミンCリン酸マグネシウムの数十から数百倍という驚異的な美白効果を有することが分かった。これにより、これまでに無い程の非常に優れた美白効果を有する飲食物および経口美白剤を提供することができることが明らかになった。

実施例2

<動物における美白効果の確認試験>

褐色モルモット（5週齢、雄）を市販飼料（日本クレア社製、CG-7）にて1週間予備飼育した後、背の半分を除毛し、該除毛した部分に1日目はUVランプ1.2mWを5分間、2及び3日目は1.0mWを5分間照射した。引き続き、低ビタミンC飼料（200.0mg/飼料kg）で2週間飼育した後、これらのモルモットを紫外線誘導によるメラニン色素の沈着の程度に差が生じないように12群に分け（各群7匹）、低ビタミンC飼料に下記表2に示す様にトリテルペン類を添加した試験食をそれぞれの群にて自由摂取させた。ただし、コントロール群にはそのまま低ビタミンC飼料を、ポジティブコントロール群にはビタミンC追加食を与えた。試験食開始から4週間後の皮膚の色素沈着の程度につい

て、以下の基準で判断した。この結果を表3に示す。

表2 <餌組成>

	添加物	添加量(mg/飼料kg)
第1群(コントロール)	—	—
第2群(ポジティブコントロール)	Ｌ-アスコルビン酸	2500.0
第3群	精製マスリン酸1	500.0
第4群	精製マスリン酸1	250.0
第5群	エリトジオール	500.0
第6群	ウルソール酸	500.0
第7群	ウバオール	500.0
第8群	ベツリン酸	500.0
第9群	ベツリン	500.0
第10群	精製マスリン酸2	500.0
第11群	合成例1の化合物	500.0
第12群	合成例2の化合物	500.0

(評価基準)

<評価> <内 容>

著明改善 ポジティブコントロール群と比べて明らかに色素沈着が
少ないと認める

中程度改善 ポジティブコントロール群と同程度の色素沈着を認める

軟度改善 コントロール群とポジティブコントロール群の中間程度の色素沈着
を認める

不変 コントロールと同程度の色素沈着を認める

表3 <モルモットにおける美白評価結果>

	著明改善	中程度改善	軟度改善	不変
第1群(コントロール)	0	0	0	7
第2群(ポジティブコントロール)	0	1	4	2
第3群	4	3	0	0
第4群	2	3	2	0
第5群	2	2	2	1
第6群	4	2	1	0
第7群	1	4	1	1
第8群	2	4	1	0
第9群	1	3	2	1
第10群	3	3	1	0
第11群	2	3	1	1
第12群	2	4	1	0

表3に示される如く、五環性トリテルペン類およびそれらの生理的に許容される塩、またはそれらの誘導体は、経口摂取することにより、皮膚への色素沈着を早期改善し、目立たなくすることができることが明らかとなった。

実施例3 食用調合油脂

製造例1の精製マスリン酸1 5.0g

大豆油 1000.0g

上記配合比率にて、大豆油に精製マスリン酸1を添加し、60℃の温度を保ちながら、攪拌機を用いて全体が清澄になるまで十分に混合、溶解を行い、食用調合油脂を製造した。

実施例4 ドレッシング

水 46.6g

キサントガム 0.1g

果糖ぶどう糖液糖 5.0g

食塩 5.0g

MSG 0.3g

米酢（酸度 10 %）	10.0 g
こしょう	適量
製造例 2 の精製マスリン酸 2	1.0 g
大豆サラダ油	32.0 g

上記配合比率にて、まず大豆サラダ油を除く原材料を、攪拌機付きの加温可能な容器に投入し、プロペラ攪拌機を用いて 100 rpm で攪拌しながら品温が 90 °C になるまで加熱し、品温を 90 °C に保持しながら 25 分間攪拌を行った。その後、品温が 20 °C になるまで冷却して大豆サラダ油と合わせてドレッシングを製造した。出来上がったドレッシングは、風味の良好なドレッシングであった。

実施例 5 錠菓

クエン酸	1.0 g
脱脂粉乳	15.5 g
ショ糖脂肪酸エステル	1.0 g
フレーバー	適量
製造例 1 の精製マスリン酸 1	2.5 g
グラニュー糖	20.0 g
乳糖	60.0 g

上記原料を均一に混合し、これを造粒、打錠して一錠 500 mg の錠菓を得た。

実施例 6 クッキー

マーガリン	70.0 g
砂糖	40.0 g
食塩	0.7 g
全卵	20.0 g

薄力粉	100.0 g
-----	---------

合成例7の3, 28-オージアセチルーウバオール	0.1 g
--------------------------	-------

上記配合にて原料を混合し、1個あたり10gになるように分割し、180℃で15分焼き、クッキーを製造した。

実施例7 清涼飲料

合成例5の3, 28-オージアセチルーエリトロジオール	0.5 g
-----------------------------	-------

ハチミツ	15.0 g
------	--------

クエン酸	0.1 g
------	-------

d1-リンゴ酸	0.1 g
---------	-------

D-ソルビトール液(70%)	10.0 g
----------------	--------

安息香酸ナトリウム	0.1 g
-----------	-------

香料	適量
----	----

精製水	全量100gとする残余
-----	-------------

上記原料を均一に混合し、健康用飲料を得た。

実施例8 錠剤

製造例1の精製マスリン酸1	250.0 mg
---------------	----------

トウモロコシデンプン	14.5 mg
------------	---------

結晶セルロース	25.0 mg
---------	---------

カルボキシメチルセルロースカルシウム	10.5 mg
--------------------	---------

上記配合比率にて、各物質をよく混合し、この混合物を打錠して一錠300mg錠剤を得た。

実施例9 食用調合油脂

製造例 3 の精製マスリン酸 3 10.0 g

E X V. オリーブ油 1000.0 g

上記配合比率にて、E X V. (エキストラバージン) オリーブ油に精製マスリン酸 3 を添加し、60℃の温度を保ちながら、攪拌機を用いて全体が清澄になるまで十分に混合、溶解を行い、食用油脂を製造した。

実施例 10 マーガリン

菜種油 42.0 g

菜種硬化油 42.0 g

水 14.0 g

食塩 0.5 g

レシチン 0.5 g

モノグリセリド 0.4 g

製造例 1 の精製マスリン酸 1 0.6 g

香料 適量

カロチン 微量

上記原料を常法により混合し、コンビネーターを用い急冷混捏処理してマーガリンを得た。

実施例 11 マヨネーズ

大豆サラダ油 74.0 g

水 8.4 g

砂糖 1.0 g

グルタミン酸ナトリウム 0.3 g

粉末マスタード 0.3 g

食塩 1.0 g

米酢 4.0 g

製造例 2 の精製マスリン酸 2 1.0 g

加塩卵黄

10.0 g

上記配合比率にて、まず大豆サラダ油、加塩卵黄を除く原材料を、混合攪拌しながら90℃まで加熱し、90℃に保持しながら25分間攪拌を行った。20℃まで冷却した後、大豆サラダ油、加塩卵黄を合わせて減圧下で攪拌し、マヨネーズを得た。

実施例12 散剤

製造例2の精製マスリン酸2

10.0 mg

乳糖

981.0 mg

ヒドロキシプロピルセルロース

4.0 mg

軽質無水ケイ酸

5.0 mg

上記配合比率にて、まず、精製マスリン酸2と乳糖をよく混合した後、ヒドロキシプロピルセルロースを加えて造粒する。これを乾燥後に製粒し、軽質無水ケイ酸を加えてさらによく混合して、散剤を得た。

実施例13 カプセル剤

合成例6のウルソール酸エチル

150.0 mg

乳糖

70.0 mg

トウモロコシデンプン

38.0 mg

ステアリン酸マグネシウム

2.0 mg

上記配合比率にて、各物質をよく混合したものを、カプセルに充填してカプセル剤を得た。

実施例14

<ヒトにおける美白効果の確認試験>

実施例 5 で得られた錠菓の美白効果について、これを実際に摂取した場合の、肌の色黒、シミ、ソバカス、クマ、くすみの改善度として評価した。

(試験方法)

試験は、肌の色黒、シミ、ソバカス、クマ、くすみで悩んでいる 25～50 才一般女性 30 人を対象に行った。すなわち、25～50 才の女性 30 人を無作為に 15 人ずつの 2 区に分け、それぞれを対照食区および試験食区とし、対照食区の人に五環性トリテルペン類を含有していない実施例 5 の錠菓と同等の一錠 500 mg の錠菓 3 錠を、試験食区の人には実施例 5 のようにして得た一錠 500 mg の錠菓 3 錠を、毎食（朝、昼、晩）と同時に、すなわち一日あたり計 9 錠（4.5 g）を、試食してもらった。試食は 12 週間行い、この時点で各被験者に、肌の色黒、シミ、ソバカス、クマ、くすみの改善度について以下の基準で自己評価してもらった。この結果を表 4 に示す。

(評価基準)

<評価>	<内 容>
著明改善	肌の色黒、シミ、ソバカス、クマ、くすみが ほとんど目立たなくなった
中程度改善	肌の色黒、シミ、ソバカス、クマ、くすみが かなり目立たなくなった
軟度改善	肌の色黒、シミ、ソバカス、クマ、くすみが あまり目立たなくなった
不変	使用前と変化なし

表 4

		著明改善	中程度改善	軟度改善	不変
肌の色黒	対照食区	0	0	2	13
	試験食区	5	6	4	0
シミ、ソバカス	対照食区	0	0	1	14
	試験食区	7	5	3	0
クマ	対照食区	0	1	2	12
	試験食区	3	7	4	1
くすみ	対照食区	0	1	3	11
	試験食区	4	5	4	2

表4の結果に示される如く、実施例5の錠菓は、摂取することにより、肌の色黒、シミ、ソバカス、クマを防止し、肌のくすみを防止、改善して目立たなくすることができ、美しい肌とすることが明らかとなった。

本発明の飲食物、経口美白剤によれば、時間や労力等の負担を必要とせず、簡易に、かつ、継続的に、五環性トリテルペン類およびそれらの生理的に許容される塩、またはそれらの誘導体を摂取することができるため、その結果として、特に皮膚に対する美白効果を好適に享受することができる。また、本発明における五環性トリテルペン類は、天然から得ることができるため、その使用において安心感がある。

請求の範囲

1. 五環性トリテルペン類およびそれらの生理的に許容される塩、またはそれらの誘導体からなる群から選ばれる化合物を有効成分として含有する皮膚の美白用飲食物又は経口美白剤。
2. 五環性トリテルペン類及びそれらの生理的に許容できる塩が、天然物から単離されたものである請求項 1 記載の飲食物又は経口美白剤。
3. 五環性トリテルペン類及びそれらの生理的に許容できる塩又はそれらの誘導体の含有量が、飲食物又は経口美白剤の全質量を基準として 0.04 質量%以上である請求項 1 記載の飲食物又は経口美白剤。
4. 五環性トリテルペン類が、オレアナン系トリテルペン類、ウルサン系トリテルペン類、ルパン系トリテルペン類からなる群から選ばれる化合物である請求項 1 に記載の飲食物又は経口美白剤。
5. 五環性トリテルペン類が、マスリン酸、エリトロジオール、ウルソール酸、ウバオール、ベツリン酸及びベツリンからなる群から選ばれる請求項 1 に記載の飲食物又は経口美白剤。
6. 五環性トリテルペン類の誘導体が、アルコールエステル基又は脂肪酸エステル基を有する誘導体である請求項 1 記載の飲食物又は経口美白剤。
7. 飲食物が加工食品である請求項 1 記載の飲食物。
8. 加工食品が調合油脂または油脂加工品である請求項 7 に記載の飲食物。
9. 油脂加工品が、マーガリン、ショートニング、マヨネーズ又はドレッシングである請求項 8 記載の飲食物。
10. 飲食物が清涼飲料である請求項 1 に記載の飲食物。
11. 五環性トリテルペン類の一部または全部がその生理的に許容される塩および／またはその誘導体の状態で存在する請求項 1 に記載の飲食物。

12. オリーブの脱脂粕をエタノール溶液で抽出処理し、乾燥することにより濃縮し、次いでクロマトグラフィーにかけて精製したマスリン酸を1質量%以上の量で含有する食用調合油脂。

13. オリーブの搾油粕をエタノール溶液で抽出処理し、乾燥することにより濃縮し、次いでクロマトグラフィーにかけて精製したマスリン酸を1質量%以上含有するドレッシング。

14. オリーブの脱脂粕をエタノール溶液で抽出処理し、乾燥することにより濃縮し、次いでクロマトグラフィーにかけて精製したマスリン酸を2.5質量%以上含有する錠菓。

15. 請求項1に記載の経口美白剤を配合してなる飲食物。

16. オリーブの脱脂粕をエタノール溶液で抽出処理し、乾燥することにより濃縮し、次いでクロマトグラフィーにかけて精製したマスリン酸を含有する錠剤の形態である経口美白剤。

17. オリーブの搾油粕をエタノール溶液で抽出処理し、乾燥することにより濃縮し、次いでクロマトグラフィーにかけて精製したマスリン酸を含有する粉状形態である経口美白剤。

18. マスリン酸、エリトロジオール、ウルソール酸、ウバオール、ベツリン酸、ベツリンおよびそれらの生理的に許容される塩、またはそれらの誘導体からなる群から選ばれる化合物を経口美白剤として使用する方法。

19. 請求項1に記載の経口美白剤の、肌の色黒、シミ、ソバカス、クマ及びくすみに対する予防剤および／または治療剤としての使用。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP01/10514

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl⁷ A61K31/56, 35/78, 9/20, 14, A61P17/00, 16, C07J63/00, A23D7/005, A23L1/30, 24, 2/52

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl⁷ A61K31/56-585, 5/78, 9/00-68, A61P17/00-16, C07J63/00, A23D7/005, A23L1/30-48, 2/00-84

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CAPLUS (STN), CAOLD (STN), REGISTRY (STN), WPI/L (DIALOG), BIOSIS (DIALOG)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X Y	JP, 10-152444, A (Nippon Flour Mills, Co., Ltd.), 09 June, 1998 (09.06.98), Column 1, lines 21 to 38; column 3, lines 2 to 4; Column 5, line 47 to column 6, line 21; column 11, line 29 to column 12, line 31, etc. (Family: none)	1-6 1-17
PX PY	JP, 2001-335498, A (Nippon Flour Mills, Co., Ltd.), 04 December, 2001 (04.12.01), Claims; column 1, lines 19 to 21; column 2, line 16 to column 3, line 6; column 5, line 46 to column 6, line 10; column 11, line 22 to column 12, line 33, etc. (Family: none)	1-11, 15 1-17
PX PY	JP, 2001-199996, A (Pola Chemical Industries Inc.), 24 July, 2001 (24.07.01), Claims; column 6, lines 29 to 35; column 8, lines 34 to column 12, line 36, etc. (Family: none)	1-11, 15 1-17

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T"

later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X"

document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y"

document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&"

document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
21 February, 2002 (21.02.02)

Date of mailing of the international search report
12 March, 2002 (12.03.02)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 1998)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP01/10514

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
EX EY	JP, 2002-20281, A (Loders Crokiaan B.V.), 23 January, 2002 (23.01.02), Claims; column 5, line 48 to column 6, line 10; column 9, line 40 to column 14, line 8, etc. (Family: none)	1-11, 15 1-17
PY	WO, 01/72265, A1 (The Nisshin Oil Mills, Ltd.), 04 October, 2001 (04.10.01), All pages (Family: none)	1-17
X Y	JP, 9-40689, A (Nippon Flour Mills, Co., Ltd.), 10 February, 1997 (10.02.97), Claims; column 10, line 23 to column 12, line 22, etc. (Family: none)	1-11, 15 1-17
X Y	JP, 10-265328, A (Nippon Flour Mills, Co., Ltd.), 06 October, 1998 (06.10.98), Claims; column 11, line 34 to column 12, line 30; column 21, line 20 to column 22, line 33, etc. (Family: none)	1-11, 15 1-17
X Y	JP, 9-67249, A (Nippon Flour Mills, Co., Ltd.), 11 March, 1997 (11.03.97), Claims; column 11, line 12 to column 12, line 37, etc. (Family: none)	1-11, 15 1-17
X Y	JP, 64-39973, A (Taiyo Kagaku K.K.), 10 February, 1989 (10.02.89), Claims; page 2, lower left column, lines 1 to 6, etc. (Family: none)	1-11, 15 1-17
X Y	JP, 5-176712, A (Nippon Flour Mills, Co., Ltd.), 20 July, 1993 (20.07.93), Claims; column 5, line 9 to column 6, line 29, etc. (Family: none)	1-11, 15 1-17
Y	JP, 58-57307, A (Pola Chemical Industries Inc.), 05 April, 1983 (05.04.83), Claims; page 3, lower right column, line 4 to page 4, lower right column, line 5, etc. (Family: none)	1-17
Y	JP, 9-87156, A (Pola Chemical Industries Inc.), 31 March, 1997 (31.03.97), Claims; column 19, line 44 to column 22, last line, etc. (Family: none)	1-17
Y	JP, 9-143050, A (Pola Chemical Industries Inc.), 03 June, 1997 (03.06.97), Refer to all pages & WO 98/00093 A1 & US 6207711 B	1-17

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (July 1998)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP01/10514

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	JP, 10-25236, A (Pola Chemical Industries Inc.), 27 January, 1998 (27.01.98), All pages (Family: none)	1-17
PY	JP, 2000-181198, A (The Nisshin Oil Mills, Ltd.), 03 July, 2001 (13.07.01), All pages (Family: none)	1-17
PY	JP, 2001-26518, A (DATC K.K.), 30 January, 2001 (30.01.01), All pages (Family: none)	1-17
Y	M.C. Perez-Camino, et al, "Quantitative determination of hydroxy pentacyclic triterpene acids in vegetable oils", J. Agric. Food Chem. Vol.47, 1999, pages. 1558 to 1562 All pages	1-17
Y	Giorgio Bianchi, et al., "Pentacyclic triterpene acids in olives", Phytochemistry, Vol.37, No.1, 1994, pages. 205 to 207 Refer to all pages	1-17
Y	US, 6037492, A (Universidad De Granada), 14 March, 2000 (14.03.00), All pages & JP 11-513042 A	1-17

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (July 1998)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP01/10514

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 18-19
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Claims 18-19 pertain to methods for treatment of the human body by therapy, and thus relate to a subject matter which this International Searching Authority is not required, under the provisions of Article 17(2)(a)(i) of the PCT and Rule 39.1(iv) of the Regulations under the PCT, to search.
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:
(See extra sheet)

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☒ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

Form PCT/ISA/210 (continuation of first sheet (1)) (July 1998)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP01/10514

Continuation of Box No. II of Continuation of first sheet (1)

The "special technical features" of claims 1-11 and 15-17 relate to foods and drinks for beautifying the skin or peroral beautifying preparations, containing as the active ingredient pentacyclic triterpenes or the like, while the "special technical features" of claims 12-14 relate to foods containing maslinic acid prepared by a specific process. Thus, there is no technical relationship among those inventions involving one or more of the same or corresponding special technical features, and the inventions are not so linked as to form a single general inventive concept.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl.⁷ A61K31/56, 35/78, 9/20, 14, A61P17/00, 16, C07J63/00, A23D7/005, A23L1/30, 24, 2/52

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl.⁷ A61K31/56-585, 35/78, 9/00-68, A61P17/00-16, C07J63/00, A23D7/005, A23L1/30-48, 2/00-84

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CAPLUS (STN), CAOLD (STN), REGISTRY (STN), WPI/L (DIALOG), BIOSIS (DIALOG)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	JP 10-152444 A (NIPPON FLOUR MILLS CO LTD) 1998.06.09	1-6
Y	第1欄第21~38行、第3欄第2~4行、第5欄第47行~第6 欄21行、第11欄29行~12欄第31行等を参照。 (ファミリーなし)	1-17
PX	JP 2001-335498 A (NIPPON FLOUR MILLS CO LTD) 2001.12.04	1-11, 15
PY	特許請求の範囲、第1欄第19~21行、第2欄第16行~第3欄 6行、第5欄46行~第6欄第10行、第11欄第22行~第12 欄33行等を参照。 (ファミリーなし)	1-17

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)

「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

21.02.02

国際調査報告の発送日

12.03.02

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号 100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

上條 のぶよ

4P

3040

電話番号 03-3581-1101 内線 3490

様式 PCT/ISA/210 (第2ページ) (1998年7月)

C (続き) 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
PX PY	JP 2001-199996 A (POLA CHEM IND INC) 2001.07.24 特許請求の範囲、第6欄第29～35行、第8欄第34行～第12 欄第36行等を参照。 (ファミリーなし)	1-11, 15 1-17
EX EY	JP 2002-20281 A (LODERS-CROKLAAN BV) 2002.01.23 特許請求の範囲、第5欄第48行～第6欄第10行、第9欄第40 行～第14欄第8行等を参照。 (ファミリーなし)	1-11, 15 1-17
PY	WO 01/72265 A1 (THE NISSHIN OIL MILLS, LTD) 2001.10.04 全頁を参照。 (ファミリーなし)	1-17
X Y	JP 9-40689 A (NIPPON FLOUR MILLS CO LTD) 1997.02.10 特許請求の範囲、第10欄第23行～第12欄第22行等を参照。 (ファミリーなし)	1-11, 15 1-17
X Y	JP 10-265328 A (NIPPON FLOUR MILLS CO LTD) 1998.10.06 特許請求の範囲、第11欄第34行～第12欄第30行、第21欄 第20行～第22欄第33行等を参照。 (ファミリーなし)	1-11, 15 1-17
X Y	JP 9-67249 A (NIPPON FLOUR MILLS CO LTD) 1997.03.11 特許請求の範囲、第11欄第12行～第12欄第37行等を参照。 (ファミリーなし)	1-11, 15 1-17
X Y	JP 64-39973 A (TAIYO KAGAKU KK) 1989.02.10 特許請求の範囲、第2頁左下欄第1～6行等を参照。 (ファミリーなし)	1-11, 15 1-17
X Y	JP 5-176712 A (NIPPON FLOUR MILLS CO LTD) 1993.07.20 特許請求の範囲、第5欄第9行～第6欄第29行等を参照。 (ファミリーなし)	1-11, 15 1-17
Y	JP 58-57307 A (POLA CHEM IND INC) 1983.04.05 特許請求の範囲、第3頁右下欄第4行～第4頁右下欄第5行等を参 照。 (ファミリーなし)	1-17
Y	JP 9-87156 A (POLA CHEM IND INC) 1997.03.31 特許請求の範囲、第19欄第44行～第22欄最終行等を参照。 (ファミリーなし)	1-17

様式PCT/ISA/210 (第2ページの続き) (1998年7月)

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
Y	JP 9-143050 A (POLA CHEM IND INC) 1997.06.03 全頁を参照。 &WO 98/00093 A1 &US 6207711 B	1-17
Y	JP 10-25236 A (POLA CHEM IND INC) 1998.01.27 全頁を参照。 (ファミリーなし)	1-17
PY	JP 2001-181198 A (THE NISSHIN OIL MILLS, LTD) 2001.07.03 全頁を参照。 (ファミリーなし)	1-17
PY	JP 2001-26518 A (DATC KK) 2001.01.30 全頁を参照。 (ファミリーなし)	1-17
Y	M. C. Perez-Camino, et al, Quantitative determination of hydroxy pentacyclic triterpene acids in vegetable oils, J. Agric. Food Chem. Vol. 47, 1999, p.1558-1562 全頁を参照。	1-17
Y	Giorgio Bianchi, et al., Pentacyclic triterpene acids in olives, Phytochemistry, Vol. 37, No. 1, 1994, p. 205-207 全頁を参照。	1-17
Y	US 6037492 A (UNIVERSIDAD DE GRANADA) 2000.03.14 全頁を参照。 &JP 11-513042 A	1-17

第Ⅰ欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見 (第1ページの2の続き)

法第8条第3項(PCT 17条(2)(a))の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☒ 請求の範囲 18-19 は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。つまり、
請求の範囲 18-19 は治療による人体の処置方法に関するものであって、PCT 17条(2)(a)(i)及びPCT 規則 39.1(iv)の規定により、この国際調査機関が国際調査をすることを要しない対象に係るものである。
2. ☐ 請求の範囲 _____ は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3. ☐ 請求の範囲 _____ は、従属請求の範囲であってPCT 規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

第Ⅱ欄 発明の単一性が欠如しているときの意見 (第1ページの3の続き)

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとこの国際調査機関は認めた。

請求の範囲 1-11, 15-17 の特別な技術的特徴は五環性トリテルペン類等を有効成分として含有する皮膚の美白用飲食物又は経口美白剤に関し、請求の範囲 12-14 の特別な技術的特徴は特定の製法により得られるマスリン酸を含有する食品に関するものである。これらの発明は、一又は二以上の同一又は対応する特別な技術的特徴を含む技術的な関係にならないから、単一の一般的発明概念を形成するように連関しているものとは認められない。

1. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. ☒ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。
☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。

様式 PCT/ISA/210 (第1ページの続表(1)) (1998年7月)